

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Mladen Oršolić**

**KLINIČKE ZNAČAJKE BOLESNIKA SA  
SINDROMOM SEPSE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Mladen Oršolić**

**KLINIČKE ZNAČAJKE BOLESNIKA SA  
SINDROMOM SEPSE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

Rad je izrađen u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Dubravka Lišnjić, dr. med.

Rad sadrži: 47 listova, 4 tablice i 24 slike.

## **ZAHVALA**

*Veliku zahvalnost dugujem mentorici doc. dr. sc. Dubravki Lišnjić, dr. med., koja je svojim beskrajnim strpljenjem i velikim znanjem pridonijela izradi ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem svojim prijateljima i prijateljicama koji su pomogli savjetima i preporukama.*

*Posebno zahvaljujem svojoj obitelji koja je tijekom cijelog mog školovanja bila puna razumijevanja i pružala mi potrebnu podršku i ljubav.*

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA .....	III
1. UVOD .....	1
1.1. Definicije .....	1
1.2. Epidemiologija .....	2
1.3. Etiologija .....	2
1.4. Patogeneza.....	4
1.5. Klinička slika.....	5
1.5.1. Živčani i neuroendokrini sustav .....	5
1.5.2. Krvožilni sustav.....	6
1.5.3. Teška sepsa.....	7
1.5.4. Septički šok .....	8
1.6. Dijagnoza.....	8
1.6.1. Diferencijalna dijagnoza.....	8
1.6.2. Mikrobiologija.....	9
1.7. Liječenje .....	9
2. CILJ RADA.....	11
3. ISPITANICI I METODE .....	12
3.1. Ustroj studije .....	12
3.2. Ispitanici .....	12
3.3. Metode.....	12
3.4. Statističke metode.....	13
4. REZULTATI.....	14
4.1. Deskriptivna analiza .....	14
4.2. Povezanost ispitivanih obilježja .....	23
4.2.1. Mjesto mogućeg akviriranja infekcije .....	23
4.2.2. Hemokultura.....	24
4.2.3. Urinokultura .....	25
4.2.4. Dekubitus.....	26
4.2.5. Trajanje hospitalizacije.....	28
4.2.6. Ishod bolesti .....	29
5. RASPRAVA.....	33
6. ZAKLJUČAK .....	39
7. SAŽETAK.....	40

8. SUMMARY .....	41
9. LITERATURA.....	42
10. ŽIVOTOPIS .....	47

## POPIS KRATICA

<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>R. rickettsii</i>	<i>Rickettsia rickettsii</i>
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>N. meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Candida spp.</i>	<i>Candida species</i>
<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Enterobacter species</i>
<i>Proteus spp.</i>	<i>Proteus species</i>
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Klebsiella species</i>
KBC	klinički bolnički centar
DM	<i>diabetes mellitus</i>
ONK	onkološka bolest



CRP	C-reaktivni protein
PaCO <sub>2</sub>	parcijalni tlak ugljičnog dioksida
GUK	glukoza u krvi
TUK	trajni urinarni kateter
RTG	rendgenska snimka
ESBL	<i>Extended-spectrum beta-lactamases</i>
AST	aspartat-aminotransferaza
ALT	alanin-aminotransferaza
GGT	gama-glutamilttransferaza
AT3	antitrombin III
PCT	prokalcitonin
aPC	aktivirani protein C
neg	negativno
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SŽS	središnji živčani sustav
EKG	elektrokardiogram
ARDS	akutni respiratorni distres sindrom
NK	stanice prirodnih ubojica
LDH	laktat dehidrogenaza
TNF- $\alpha$	tumor nekrotizirajući faktor alfa
INF- $\gamma$	interferon gama
NO	dušikov oksid
IL-1	interleukin 1

IL-2	interleukin 2
IL-4	interleukin 4
IL-6	interleukin 6
IL-10	interleukin 10
IL-17	interleukin 17
MRSA	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>

## 1. UVOD

Sindrom sepse iznimno je važan javnozdravstveni problem zbog životno ugrožavajuće težine kliničke slike, okolnosti i učestalosti nastanka, vulnerabilnosti skupina bolesnika koje zahvaća (sitna djeca, stariji i imunokompromitirani bolesnici), kompleksnosti dijagnostike i liječenja te visoke smrtnosti. Unatoč nastojanju kliničara i istraživača, još uvijek nema sasvim pouzdanih i specifičnih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja koji bi nedvojbeno upućivali na sepsu, a njezino rano prepoznavanje preduvjet je promptnog i valjanog liječenja te preživljenja bolesnika.

### 1.1. Definicije

Zbog brojnih nedoumica kada je riječ o infekciji, bakterijemiji i sepsi, te zbog neprimjerene uporabe tih naziva navedene su sljedeće definicije:

*Infekcija* je prisutnost mikroorganizama u normalno sterilnim mjestima.

*Bakterijemija* označava prisutnost bakterija u krvotoku.

*Sindrom sustavnog upalnog odgovora* (SIRS, prema engl. *systemic inflammatory response syndrome*) stari je termin za sustavni odgovor na raznolike inzulte. Kriterij za postavljanje dijagnoze uključivao je najmanje dva od sljedećih pokazatelja:

- temperatura  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  ili  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$
- frekvencija srca  $> 90/\text{min}$
- frekvencija disanja  $> 20/\text{min}$  ili  $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$
- leukociti  $> 12\ 000/\text{mm}^3$  ili  $< 4\ 000/\text{mm}^3$  ili  $> 10\%$  nesegmentiranih.

*Sepsa* je sustavni odgovor na infekciju (SIRS) s dokazanom ili klinički sumnjivom infekcijom.

*Teška sepsa* sepsa je povezana s disfunkcijom jednog ili više organa udaljenih od mjesta infekcije, hipoperfuzijom ili hipotenzijom. Termin „sindrom sepse“ imao je sličnu definiciju.

*Septički šok* sepsa je s hipotenzijom koja unatoč adekvatnoj nadoknadi tekućinom, zahtijeva terapiju vazopresorima. Dodatno, postoje poremećaji perfuzije koji mogu uključivati laktičnu acidozu, oliguriju, promijenjen mentalni status i akutnu ozljedu pluća (1).

### 1.2. Epidemiologija

Incidencija je sepsa u porastu, vjerojatno zbog starenja populacije i sve veće prisutnosti komorbiditeta koji su bitan faktor rizika za razvoj sepsa. Iako je prava incidencija nepoznata, procjene ukazuju da je sepsa vodeći uzrok mortaliteta širom svijeta. Nadalje, bolesnici koji prežive sepsu često imaju dugotrajne tjelesne, psihološke i kognitivne poteškoće sa značajnim javnozdravstvenim i socijalnim implikacijama (2).

Sepsa se javlja u svim životnim razdobljima, a muškarci obolijevaju nešto češće od žena (3). Prosječna je dob bolesnika s dijagnozom sepsa 60 godina (1).

Smrtnost povezana sa sepsom smanjuje se poslije prve godine života, manja je u dobi od 3. do 30. godine, iznosi 10 %, dok kasnije polako raste, te oko sedmog desetljeća života doseže prosječno 60 %. U svim je dobnim skupinama mortalitet jako povezan s komorbiditetima (rak, šećerna bolest i imunosupresija). U jedinicama intenzivnog liječenja u SAD-u i Europi u razdoblju između 1990. i 2010. godine, približno 70 – 80 % slučajeva teške sepsa zabilježeno je u bolesnika koji su bili nedavno hospitalizirani zbog nekog drugog razloga. U 30 – 50 % slučajeva nije utvrđena mikrobiološka etiologija sepsa. Povrh toga, mikroorganizmi izolirani iz krvi ili inficiranog mjesta često su bili oni koji, obično, ne uzrokuju bolest kod zdravih osoba i u približno jedne petine bolesnika izolirano je više od jednog uzročnika (4).

### 1.3. Etiologija

S obzirom na mjesto akviriranja, sepsu možemo podijeliti na domicilne (izvanbolničke) i bolničke sepsa, a s obzirom na ulazno mjesto, na primarne, kod kojih je ulazno mjesto nepoznato ili smješteno intravaskularno, i sekundarne, kod kojih postoji uočljivo infektivno žarište iz kojeg je najvjerojatnije došlo do prodora bakterija u krv.

Domicilne sepsa najčešće uzrokuju enterobakterije, među kojima je najučestaliji uzročnik *Escherichia coli*. Sepsa izazvana tom bakterijom većinom je sekundarna i nastaje kao posljedica infekcija mokraćnih putova (u oko 60 % bolesnika), žučnih vodova (oko 15 %

bolesnika) ili intestinalnih infekcija, npr. divertikulitisa (oko 7 % bolesnika), dok je u oko 8 % bolesnika ulazno mjesto nepoznato (3).

Bolničke sepsе uzrokovane su gram-negativnim bakterijama (enterobakterije i *P. aeruginosa*) u oko 50 – 70 % bolesnika. One se javljaju kao uzročnici nakon određenih kirurških zahvata, u bolesnika s teškim kroničnim i malignim bolestima, često u terminalnoj fazi bolesti, pa je tako sepsa i glavni neposredni uzrok smrti u tih bolesnika. Tako je, primjerice, *P. aeruginosa* glavni uzročnik sepsе u bolesnika s karcinomom, akutnom mijeloičnom leukemijom ili nakon opsežnih opekline, a posebno su ugroženi bolesnici s neutropenijom (3).

Teške sepsе uzrokovane klasičnim bakterijama, kao što su *Neisseria meningitidis* ili *Streptococcus pyogenes* danas su mnogo rjeđe nego sepsе uzrokovane komenzalima koji inficiraju bolesnike čije su epitelne barijere i drugi antimikrobni obrambeni mehanizmi oštećeni ozljedom ili bolešću (1).

Iako su mnogo godina gram-negativne bakterije bile izolirane iz većine hemokultura bolesnika s teškom sepsom, raste udio onih uzrokovanih gram-pozitivnim bakterijama (*Staphylococcus aureus*, koagulaza-negativni stafilokoki i enterokoki čine 30 – 50 %) (1).

Premda se sepsa najčešće povezuje s teškim bakterijskim infekcijama, kliničku sliku sepsе uzrokuju sustavne i gljivične infekcije, fulminantne parazitarne bolesti te milijarna tuberkuloza. *Candida spp.* u nekim je istraživanjima bila uzrok sepsе u 5 – 20 % ispitanika (1).

Najčešća su ishodišta teške sepsе respiratorne infekcije, zatim abdominalne infekcije i infekcije urinarnog trakta. Sepsa može biti povezana s perforacijom intraabdominalnih ili pelvičnih struktura. Intrarenalna infekcija (pijelonefritis), bubrežni apsces (intrarenalni ili ekstrarenalni), apsces prostate, akutni prostatitis ili instrumentacija u urinarnom traktu mogu izazvati urosepsu (5, 6). Sepsa može biti povezana i s izravnim uvođenjem mikroba u krvotok intravenoznom infuzijom. Meningokok iz respiratornog izvora može prodrijeti u krvotok i rezultirati sepsom, a sepsu može uzrokovati i pneumokokna infekcija u bolesnika s asplenijom (5).

#### 1.4. Patogeneza

Sepsa je klinički sindrom koji nastaje kao posljedica prodora bakterija ili kvasnica, odnosno njihovih toksina u cirkulaciju, i posljedičnog sustavnog upalnog odgovora kao rezultat stvaranja i oslobađanja brojnih endogenih posrednika upale u krvotok. Kako bi došlo do sepse moraju biti zadovoljena dva osnovna preduvjeta. To su virulentnost uzročnika i oslabljena otpornost domaćina. Čimbenici koji sprječavaju nastanak sepse su: integritet mehaničkih barijera kao što su koža, sluznice gastrointestinalnog i respiratornog trakta te prohodnost mokraćnih putova i crijeva (3).

Patogeneza sepse vrlo je složena. Mnogobrojni čimbenici dovode do oštećenja stanica u raznim tkivima. Uz infekciju organa i nastanak septičkih žarišta (apscesa) u organima, mnogo je češći uzrok oštećenja organa opća upalna reakcija s promjenama u mikrocirkulaciji, hipoksičnim oštećenjima stanice te unutarstaničnim promjenama vezanim za metabolizam stanice i stvaranje adenzin-trifosfata (3). Početna zbivanja u patogenezi sepse odnose se na upalnu reakciju izazvanu raznim čimbenicima od strane mikroorganizama. Upalni podražaj (npr. bakterijski toksin) potiče proizvodnju proupalnih posrednika, uključujući tumor nekrotizirajući faktor i IL-1. Ti citokini uzrokuju adheziju neutrofila za endotel i aktiviraju sustav zgrušavanja što dovodi do stvaranja mikrotromba. Također, dovode do oslobađanja brojnih drugih posrednika, uključujući leukotriene, lipooksigenazu, histamin, bradikinin, serotonin i IL-2. Njima se suprotstavljaju protuupalni čimbenici poput IL-4 i IL-10, što rezultira mehanizmom negativne povratne sprege (7).

U početku, proupalni citokini potiču stvaranje dušikova oksida (NO) koji dovodi do vazodilatacije sitnih krvnih žila, ali i dilatacije miokarda sa smanjenjem njegove inotropne aktivnosti. Zbog toga dolazi do pada vaskularne rezistencije i hipotenzije. Usto, dolazi do oštećenja endotela i promjene permeabilnosti kapilara, zbog čega tekućina prolazi u intersticij. Osim tekućine, dolazi i do ekstravazacije neutrofila te njihove aktivnosti u smislu stvaranja slobodnih radikala kisika koji oštećuju stanice raznih tkiva. Zbog pada tlaka, srčana frekvencija raste neproporcionalno porastu temperature, a zbog dilatacije srca raste udarni i minutni volumen. Tu hemodinamičku fazu nazivamo hiperdinamičkom fazom sepse (3). Kasnije se minutni volumen može smanjiti, zbog supresije kontraktilnosti miokarda (hipodinamička faza), krvni tlak opada (s povećanjem ili bez povećanja perifernog otpora) i javljaju se tipični znakovi šoka. Čak i u stanju povećanog minutnog volumena, vazoaktivni čimbenici uzrokuju da krv zaobilazi kapilarnu mrežu (distributivni učinak). Slab protok kroz

kapilare, zbog ovog šanta, i začepljenje kapilara mikrotrombima smanjuju dopremu kisika te remete odstranjivanje ugljičnog dioksida i štetnih tvari. Smanjena perfuzija uzrokuje disfunkciju i ponekad zatajivanje jednog ili više organa, uključujući bubrege, pluća, jetru, mozak i srce (8).

Dolazi i do metaboličke acidoze koja dovodi do stimulacije centra za disanje i posljedične tahipneje i respiratorne alkaloze (3). Može se razviti i koagulopatija zbog intravaskularne koagulacije i potrošnje glavnih čimbenika zgrušavanja te obilne posljedične fibrinolize, a najčešće se razvija zbog kombinacije jednog i drugog (9).

### 1.5. Klinička slika

Osnovni su klinički simptomi i znakovi sepse: tresavica, vrućica, tahipneja i tahikardija. Osim vrućice, sepsa može biti praćena i hipotermijom, što je loš prognostički znak. Porastu temperature često prethode smetnje mikrocirkulacije koje se na koži manifestiraju lividitetom koljena, dojki i okrajina. Tijekom tresavice, vrijednosti krvnog tlaka često jako porastu. U kasnijoj fazi septički je bolesnik adinamičan, blijed i mutna pogleda (3). U bolesnika s teškom sepsom i septičkim šokom može biti poremećena funkcija svakog organa i organskog sustava.

#### 1.5.1. Živčani i neuroendokrini sustav

Somnolencija, smetenost i delirij često su rane manifestacije teške sepse, naročito u starijih bolesnika. U 30 – 50 % bolesnika pridružena je encefalopatija definirana kao difuzna cerebralna disfunkcija u odsutnosti izravne infekcije SŽS-a i strukturnih poremećaja.

Rijetko, infektivni agensi uzrokuju primarnu adrenalnu insuficijenciju direktnom indukcijom krvarenja ili nekroze (*Neisseria meningitidis*), a do hipoadrenalizma mogu dovesti hipoperfuzija, citokinima inducirana disfunkcija adrenalnih žlijezda, lijekovima induciran steroidni hipermetabolizam ili inhibicija steroidogeneze.

U bolesnika s teškom sepsom mogu se pojaviti polineuropatija i miopatija. Dijagnoza se obično postavlja kada elektromiografska mjerenja otkriju denervaciju potencijalno kompatibilnu s aksonalnom polineuropatijom, predominantno distalnih motoričkih vlakana.

Biopsija mišića može pokazati edem, atrofiju i nekrozu te infiltrat mononuklearnim stanicama (1).

### 1.5.2. Krvožilni sustav

U krvi je prisutna neutrofilna leukocitoza koja je normalan odgovor na bakterijsku ili gljivičnu infekciju. Na početku sepse nalazimo limfopeniju zbog smanjenog broja limfocita T, B i NK stanica. Smanjen broj CD4+ limfocita uzrokovan je apoptozom, dok se broj cirkulirajućih limfocita B može povisiti unatoč apoptozi. Zbog produkcije određenih citokina iz limfocita T, uglavnom prevladava Th2 stanični imunosni odgovor. Postotak se pomoćničkih limfocita T koji produciraju IL-17 povećava, dok se postotak limfocita koji na početku sepse luče IFN- $\gamma$  smanjuje. Broj se monocita ne mijenja bitno, ali je njihova stanična funkcija promijenjena. Trombocitopenija često se nađe kod pacijenata s teškom sepsom. Iako je trombocitopenija često udružena s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom, ona može biti jedini rutinski mjeren parametar zgrušavanja koji je abnormalan (1).

Prevalencija diseminirane intravaskularne koagulacije povećava se s pojačanjem upalnog odgovora i javlja se u približno 30 – 50 % bolesnika s teškom sepsom. Često korišteni skrining testovi za diseminiranu intravaskularnu koagulaciju su: smanjeni broj trombocita (obično  $> 100\,000/\text{mm}^3$ ), prisutnost s fibrinom povezanih markera uključujući razgradne produkte fibrina, D-dimere i topljive fibrine u plazmi, produljenje protrombinskog vremena ili aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i niske plazmatske razine endogenih antikoagulansa kao što su antitrombin III i protein C. Najčešća je nuspojava diseminirane intravaskularne koagulacije krvarenje i to većinom u gastrointestinalnom sustavu. Česta je i tromboza velikih i malih krvnih žila, obično povezana s lokalnom infekcijom ili primjenom katetera (1).

Hipoglikemija relativno je rijetka manifestacija sepse. Iako patogeneza hipoglikemije nije najbolje istražena, smatra se da nastaje zbog adrenalne insuficijencije, poremećene glukoneogeneze i glikogenolize (1).

Povišena razina laktata i povišen odnos laktat/piruvat čest su nalaz kod bolesnika s teškom sepsom. Povišena razina laktata i piruvata nije posljedica smanjene oksigenacije tkiva, nego povećane aerobne glikolize koja se odvija u mišićima i fagocitima zbog citokinima induciranog povećanog unosa glukoze i katekolaminima stimuliranog pojačanog rada Na/K



pumpe. Povećana razina laktata u krvi može biti i rezultat smanjenog jetrenog klirensa laktata, mitohondrijske disfunkcije i respiratorne alkaloze koja smanjuje unos laktata u stanice (1).

### 1.5.3. Teška sepsa

Kako bi se dijagnosticirala teška sepsa, moramo imati dokaz o postojanju disfunkcije najmanje jednog organskog sustava. Najčešće je prisutna hipotenzija, a učestalost zahvaćanja drugih organa kreće se od 5 do 50 %. Postoji znatna individualna varijabilnost u kliničkim manifestacijama teške sepsa (1).

Plućna se disfunkcija pojavljuje rano u tijeku teške sepsa. Jedan od ranih znakova sepsa može biti i hiperventilacija s respiratornom alkalozom. Klinička dijagnoza ARDS-a temelji se na četiri elementa: plućna ozljeda, bilateralna zasjenjenja u prsištu, odsutnost srčanog zatajenja i hipoksemija. Osnovna patologija difuzno je oštećenje alveolarnog epitela što povećava permeabilnost kroz membranu i eksudaciju proteinima bogate tekućine u intersticij. Neutrofili i monociti nakupljaju se u plućima i mogu tvoriti stanične agregate u plućnim kapilarama. Prisutan je i značajan desno-lijevi šant. Povećavanjem volumena mrtvog prostora povećava se i frekvencija disanja pa je često/česta? strojna ventilacija (1).

Teška sepsa često je praćena azotemijom i oligurijom. Patogenetski mehanizam uključuje hipovolemiju, hipotenziju, renalnu vazokonstrikciju i toksične lijekove. Sepsom uzrokovano renalno oštećenje u velikoj je mjeri reverzibilno.

Glavni jetreni poremećaj povezan sa sepsom kolestatska je žutica, karakterizirana povišenim razinama konjugiranog i nekonjugiranog bilirubina. U bolesnika s teškom sepsom često su povišene razine alkalne fosfataze, bilirubina i aminotransferaza (1).

Promjene na koži uključuju kožne reakcije na mjestu inokulacije (pustule, eshara), lezije koje se pojavljuju na mjestima hematogenog širenja na koži ili u mekom tkivu (petehije, pustule, *ecthyma gangrenosum*, celulitis), difuzne eruptivne promjene uzrokovane toksinima iz krvi te hemoragijske i nekrotične promjene. Petehije i purpura ukazuju na leukocitoklastični vaskulitis koji mogu uzrokovati *N. meningitidis*, *R. rickettsii*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *S. aureus*. Pustule često sadrže *S. aureus* i *C. albicans*. *Ecthyma gangrenosum* najčešće se

viđa kod pseudomonasne sepse. Difuzni eritem (eritrodermija) karakterističan je nalaz u toksičnom šok sindromu koji uzrokuju *S. aureus* ili *S. pyogenes* (1, 3).

### 1.5.4. Septički šok

Septički šok najteži je oblik sepse s visokom smrtnošću (oko 60 %) (3). Utjecaj sepse na kardiovaskularni sustav ima dvije komponente: disfunkciju miokarda i relativnu hipovolemiju nastalu zbog vazodilatacije. Disfunkcija miokarda uključuje smanjenu ejekcijsku frakciju desnog i lijevog ventrikula, povećan dijastolički volumen desnog i lijevog ventrikula te povišenu srčanu frekvenciju. Ovo se događa 24 – 48 sati od početka sepse. Depresija miokarda povezana sa septičkim šokom posljedica je učinka medijatora upale na kardiomiocite i mikrocirkulaciju i nije uzrokovana ishemijskom. Mali broj bolesnika sa septičkim šokom može razviti duboku depresiju miokarda s vazodilatacijskim šokom koja zahtijeva primjenu lijekova koji djeluju pozitivno inotropno (1).

## 1.6. Dijagnoza

Nužna je temeljita klinička, laboratorijska, radiološka i mikrobiološka obrada te sustavno praćenje bolesnika sa sindromom sepse. Klinička prosudba uključuje čimbenike rizika za nastanak sepse: dob, komorbiditet, ekspoziciju, koloniziranost i lokalnu epidemiološku situaciju, nedavnu hospitalizaciju (boravak u jedinicama intenzivnog liječenja, kirurški zahvati, instrumentacije...), moguću etiologiju (domicilna, nozokomijalna sepsa), detekciju primarne infekcije, težinu kliničke slike (prisutnost oštećenja organa i organskih sustava).

U bolesnika sa sepsom potrebno je učiniti sljedeće pretrage: sedimentacija eritrocita, kompletna krvna slika, C-reaktivni protein, glukoza, elektroliti (natrij, kalij, kloridi), laktat u krvi, acidobazni status, bilirubin, aminotransferaze, alkalna fosfataza, koagulogram uključujući razgradne produkte fibrina, urea, kreatinin, elektroforeza, kompletna pretraga mokraće, lumbalna punkcija (u slučaju poremećaja svijesti), rendgenske pretrage pluća, ultrazvuk trbuha, ultrazvuk srca (u slučaju sumnje na endokarditis) i EKG (3).

### 1.6.1. Diferencijalna dijagnoza

Mnoga neinfektivna stanja s hipotenzijom i zatajenjem organa mogu oponašati sepsu – opekline, adrenalna insuficijencija, pankreatitis, plućna embolija, disekcija ili ruptura aortalne

aneurizme, infekcija miokarda, okultno krvarenje, tamponada srca, predoziranje lijekovima, tiroeotoksična oluja, maligna hipertermija i anafilaksija (1).

### 1.6.2. Mikrobiologija

Kulture su glavne za identifikaciju vjerojatnih uzročnika i utvrđivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove. Za optimalnu senzitivnost i specifičnost, hemokulture (odvojeno za aerobe i anaerobe) uzimaju se s dva ili tri različita mjesta. Volumen krvi (za odrasle 20 – 30 ml, kod djece ne više od 1 % od ukupne količine krvi) najvažnija je varijabla u detekciji bakterijemije. Bakterijemiju dijelimo na prolaznu, intermitentnu i kontinuiranu. Prolazna bakterijemija traje od nekoliko minuta do nekoliko sati i može se dogoditi kod manipulacije na bilo kojem mjestu koje je kolonizirano normalnom florom ili na lokalno inficiranom mjestu. Intermitentna bakterijemija povezana je sa zatvorenim infekcijama (apscesi) ili fokalnim infekcijama (pneumonija). Perzistentna bakterijemija povezana je s intravaskularnim žarištem, kao što je endokarditis. Pažljiva priprema kože važna je da bi se izbjegli lažno pozitivni rezultati zbog kontaminacije s kože (1). U obradi bolesnika sa sepsom, potrebno je učiniti kulturu mokraće, likvora (pri postojanju poremećaja svijesti), kulturu materijala dobivenih iz apscesa, obrisaka kože te kulturu sputuma kod respiratornih infekcija (3).

### 1.7. Liječenje

Sepsa, teška sepsa i septički šok hitna su stanja u medicini. Rana klinička sumnja, dijagnostički postupci, eradikacija infekcije (pravovremena i primjerena primjena antimikrobika, kirurško liječenje), kompleksno suportivno i intenzivno liječenje (održavanje hemodinamske stabilnosti, liječenje organske disfunkcije) temelj su uspješnog liječenja. Treba odmah započeti s intravenskom primjenom tekućina. Dnevna količina tekućine određuje se prema vrijednostima krvnog tlaka, diurezi te vrijednostima centralnog venskog tlaka (ili plućnog arterijskog tlaka). Ako se uz nadoknadu tekućine ne postignu zadovoljavajuće vrijednosti krvnog tlaka, poseže se za primjenom simpatomimetika (noradrenalina, dopamina, dobutamina) (3).

Brojna istraživanja upućuju da rana primjena adekvatne antimikrobne terapije omogućuje preživljenje. Lijek je adekvatan ako je sposoban *in vitro* inhibirati rast izolata iz hemokulture

bolesnika tijekom 24 – 48 sati od početka bakterijemije ili teške sepsa. Za svaki sat kasnije primjene antimikrobne terapije preživljenje se smanjuje za 8 %.

Prije započinjanja antimikrobnog liječenja potrebno je uzeti uzorke za mikrobiološku obradu te odmah, akceptirajući karakteristike bolesnika, čimbenike rizika, mjesto mogućeg akviriranja infekcije, lokalnu epidemiološku situaciju i antimikrobnu rezistenciju uzročnika, započeti empirijsko antimikrobno liječenje, evaluirati i modificirati po prispjeću nalaza mikrobiološke obrade. U bolesnika s neutropenijom treba primijeniti i protugljivično liječenje (*Candida* danas uzrokuje i do 10 % sepsa u takvih bolesnika), kao i u onih s teškom sepsom koji imaju katetere (1).

Primjena kortikosteroida u cilju modificiranja i neutraliziranja upalnog odgovora i dalje je dvojben, iako u nekih bolesnika (s adrenalnom insuficijencijom i onih u septičnom šoku refrakternom na primjenu tekućine i vazopresora) treba dati hidrokortizon (10).

Upala i koagulacija čvrsto su povezane i mogu međusobno utjecati i pojačati aktivnost. Pojačavanje koagulacijskog puta može dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije kao najtežeg poremećaja koagulacije, što je povezano s povećanom smrtnošću i zatajenjem organa. S razvojem koagulopatije dolazi do pada razine endogenih antikoagulanasa kao što su aPC i AT, zbog povećane potrošnje i smanjene proizvodnje. Antikoagulantno liječenje heparinom može povećati rizik od krvarenja i nadmašiti potencijalnu korist liječenja. Studije su pokazale da primjena aktiviranog proteina C (aPC) u teškoj sepsi smanjuje smrtnost s 31 na 25 %. (11).

## **2. CILJ RADA**

Ciljevi su istraživanja:

1. utvrditi kliničko-epidemiološke osobitosti sindroma sepse;
2. ispitati postoji li povezanost težine kliničke slike (iskazane kliničkim i laboratorijskim pokazateljima) i ishodišta odnosno mjesta akviriranja sepse;
3. ispitati koji bi upalni laboratorijski pokazatelji mogli biti predznakom rane detekcije sepse, što bi omogućilo pravovremeno prepoznavanje i promptno liječenje ovih teških infekcija.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Retrospektivna epidemiološka studija.

#### **3.2. Ispitanici**

S obzirom na uključni kriterij (klinički i laboratorijski dokazana sepsa, bez obzira na mjesto ishodišta i akviriranja) istraživanje je obuhvatilo sve hospitalizirane bolesnike sa sindromom sepse u Klinici za infektologiju KBC-a Osijek u razdoblju od lipnja do prosinca 2016. godine. Nisu bili obuhvaćeni bolesnici sa sindromom sepse i infekcijom središnjeg živčanog sustava.

#### **3.3. Metode**

Iz Povijesti bolesti hospitaliziranih bolesnika sa sindromom sepse prikupljeni su i analizirani sljedeći podaci:

- dob, spol;
- komorbiditet (šećerna bolest, onkološka bolest, ostale kronične iscrpljujuće bolesti);
- nedavna hospitalizacija, operacijski zahvati i instrumentacije, iradijacija i kemoterapija;
- mjesto odakle je bolesnik stigao u Kliniku za infektologiju – kuća, druge bolnice i odjeli, domovi za zbrinjavanje starijih i nemoćnih osoba;
- prisutnost stranih tijela, dekubitalnih ulkusa;
- simptomi – tjelesna temperatura, urinarni, gastrointestinalni, respiratorni simptomi, promjene na koži bolesnika;
- podaci iz kliničkog nalaza: krvni tlak, puls, respiratorna frekvencija, saturacija kisikom;
- laboratorijski nalazi:
- KRVI – sedimentacija eritrocita, kompletna (i diferencijalna krvna slika), C-reaktivni protein, glukoza, urea, kreatinin, bilirubin, aminotransferaze, ukupni proteini, albumini, antitrombin III, prokalcitonin);

- URIN – biokemijski pregled urina i sediment;
- MIKROBIOLOŠKE pretrage: hemokultura, urinokultura, bakteriološki obrisak rane;
- RADIOLOŠKE pretrage: snimka pluća i srca, nativna snimka abdomena;

Laboratorijske pretrage krvi i urina određene su standardnim hematološkim i biokemijskim metodama u Centralnom laboratoriju KBC-a Osijek, a mikrobiološka obrada krvi i urina standardnim mikrobiološkim metodama u HZZJZ-u Osijek.

- liječenje: antimikrobno, simptomatsko i suportivno;
- duljina hospitalizacije;
- ishod liječenja.

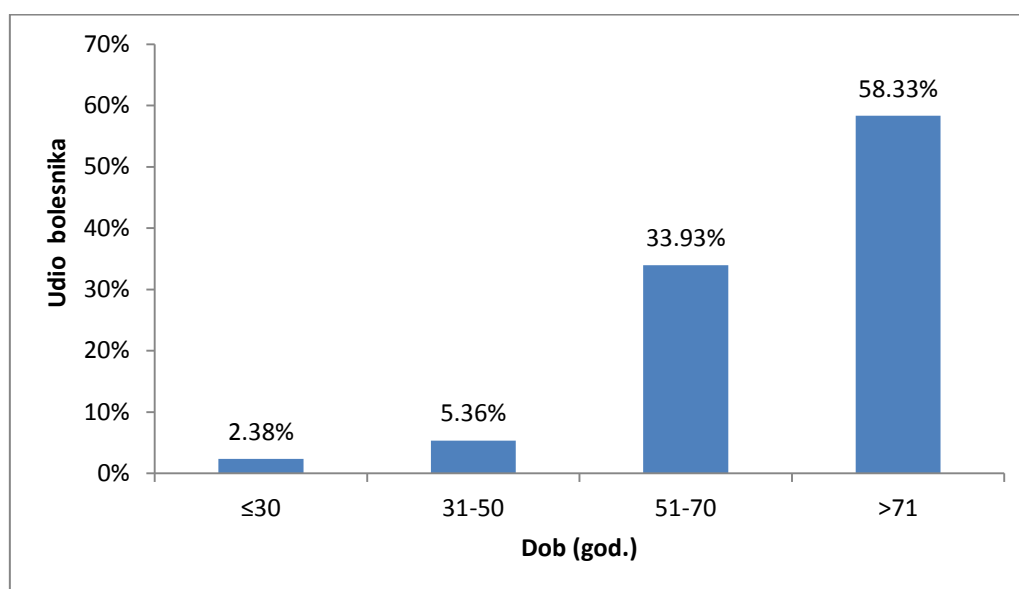
#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Pripadnost normalnoj raspodjeli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Ovisno o broju skupina, njihovoj zavisnosti i raspodjeli kojoj pripadaju, za razlike u skupinama korišteni su t-test, ANOVA, U-test, Kruskal-Wallisov test, Wilcoxonov test ili Friedmanov test. Povezanost varijabli izražena je Pearsonovim ili Spearmanovim koeficijentom korelacije, ovisno o raspodjeli kojoj pripadaju. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc (inačica 16.2.0, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Deskriptivna analiza

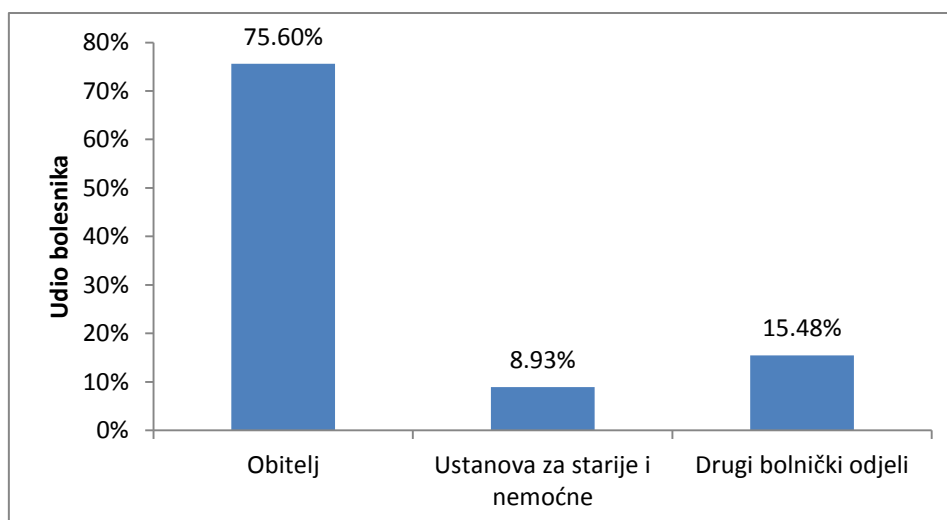
Od ukupno 933 bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektologiju KBC-a Osijek, u razdoblju od lipnja do prosinca 2016. godine, zbog sindroma sepse hospitalizirano je njih 168 (18,01 %). U promatranoj skupini bilo je 54,76 % bolesnica, a 45,24 % bolesnika. Aritmetička sredina životne dobi ispitanika iznosi 71,2 god., a najviše (58,33 %) ih je starije od 70 godina (Slika 1).



*Slika 1. Dob bolesnika*

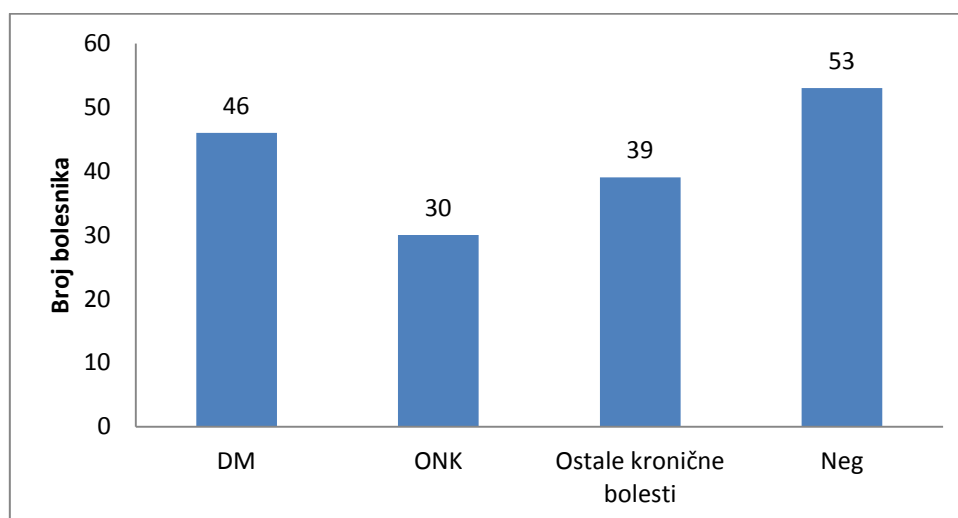
Od 168 bolesnika sa sindromom sepse, 127 ih je u bolnicu došlo iz obitelji, 15 iz ustanova za starije i nemoćne, a 26 je premješteno iz drugih bolničkih odjela (Slika 2).





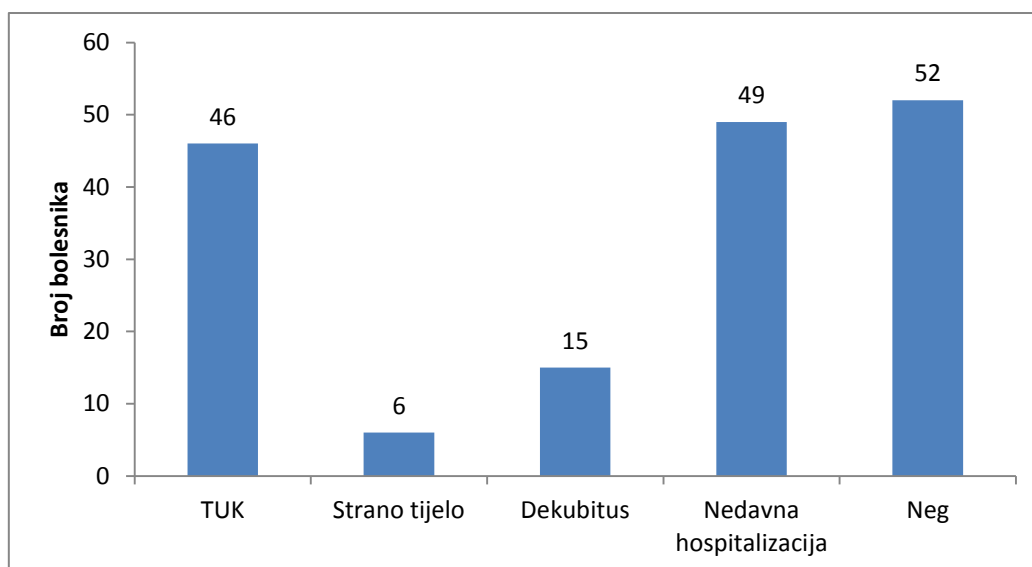
**Slika 2.** Smještaj bolesnika prije dolaska u bolnicu

U promatranoj skupini bio je prisutan značajan komorbiditet – 27,38 % ispitanika imalo je šećernu bolest, 17,86 % maligne bolesti, a 23,21 % ostale kronične bolesti (Slika 3).



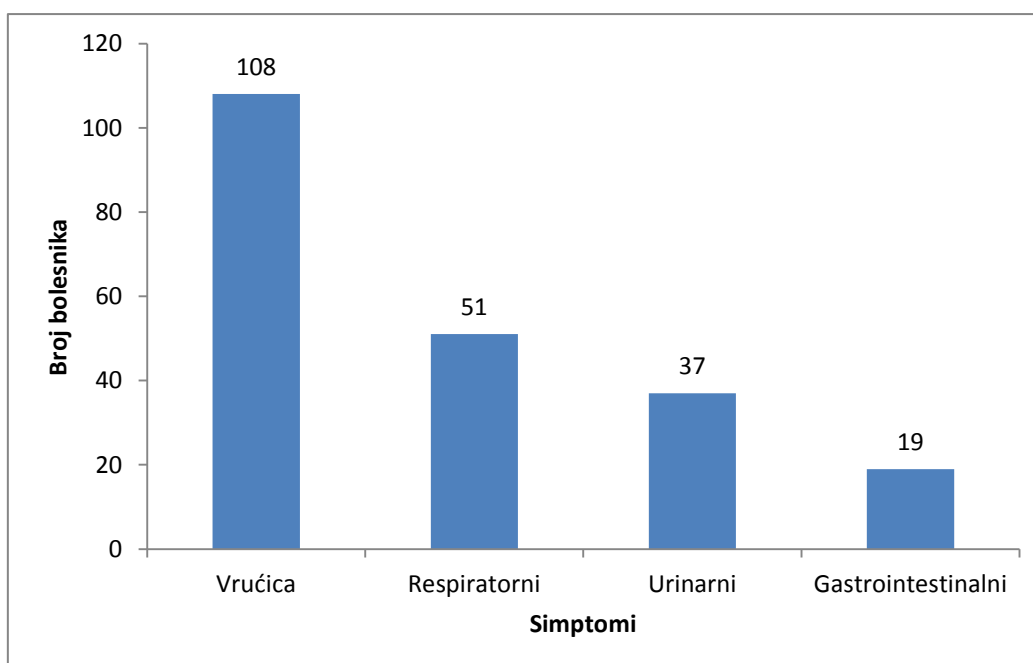
**Slika 3.** Komorbiditet

Trajni je urinarni kateter (TUK) od ranije imalo 46 (27,38 %) bolesnika, a mnogi su bolesnici imali i ostale komplicirajuće čimbenike za sepsu – strano tijelo, dekubitus, nedavna hospitalizacija (Slika 4).



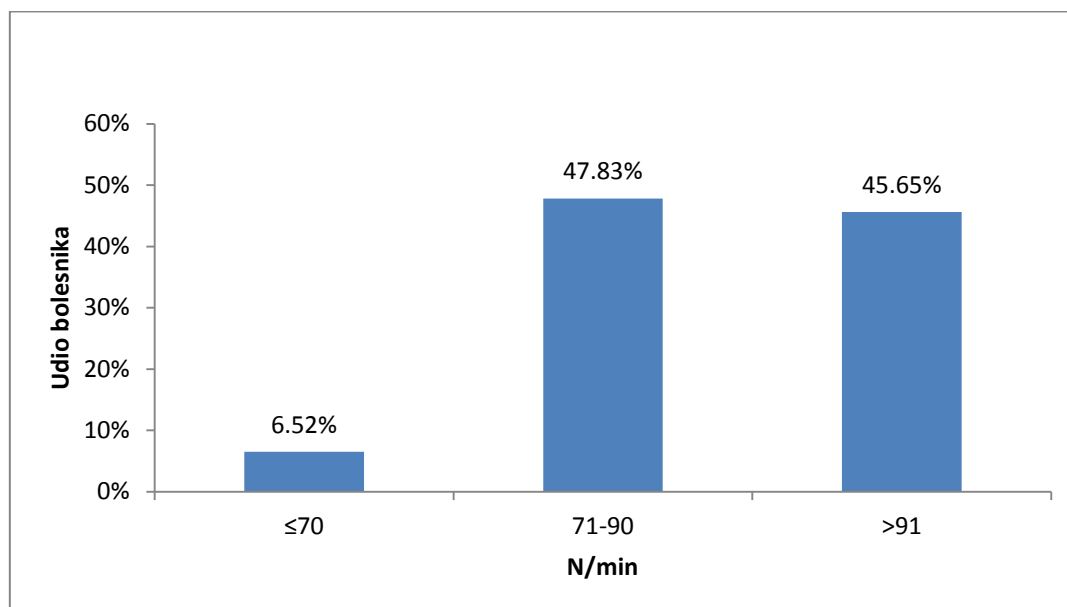
*Slika 4. Komplicirajući čimbenici*

Od kliničkih znakova najčešće je bila zastupljena vrućica (64,29 % bolesnika), potom respiratorni klinički znaci, urinarni i gastrointestinalni simptomi (Slika 5).



*Slika 5. Simptomi sepsa*

Od ukupnog broja ispitanika, njih 22 (13,10 %) imalo je hipotenziju (kriterij: sistolički tlak  $\leq$  90 mmHg). Kod 57 (33,71 %) ispitanika saturacija krvi kisikom (mjerena pulsnim oksimetrom) bila je  $\leq$  90 %. Puls od 71 – 90/min imalo je 80 ispitanika, a njih 77 imalo je više od 91 otkucaja/min (Slika 6).



**Slika 6.** Klinički nalaz – PERIFERNI PULS

Laboratorijski nalazi (Tablica 1) – Aritmetička sredina sedimentacije eritrocita iznosila je 75,14 mm/h, CRP-a 147,35 mg/L, bila je prisutna leukocitoza s aritmetičkom sredinom  $12,49 \cdot 10^9/L$ , uz 69,06 % segmentiranih i 8,02 % nesegmentiranih leukocita. Aritmetička sredina vrijednosti ureje bila je 9,60 mmol/L, a kreatinina 109,06  $\mu\text{mol/L}$ , GUK je bio nešto viših vrijednosti (aritmetička sredina 8,04 mmol/L), od jetrenih enzima aritmetičke su sredine vrijednosti GGT-a (72,84 U/L) i AST-a (46,41 U/L) bile povišene, a albumini su bili sniženi (aritmetička sredina 26,46 g/L). Samo u 11 ispitanika bila je određena vrijednost PCT-a u krvi – aritmetička sredina vrijednosti visoka – 6,20 ng/mL.

*Tablica 1. Nalaz hematoloških, biokemijskih i koagulacijskih obilježja*

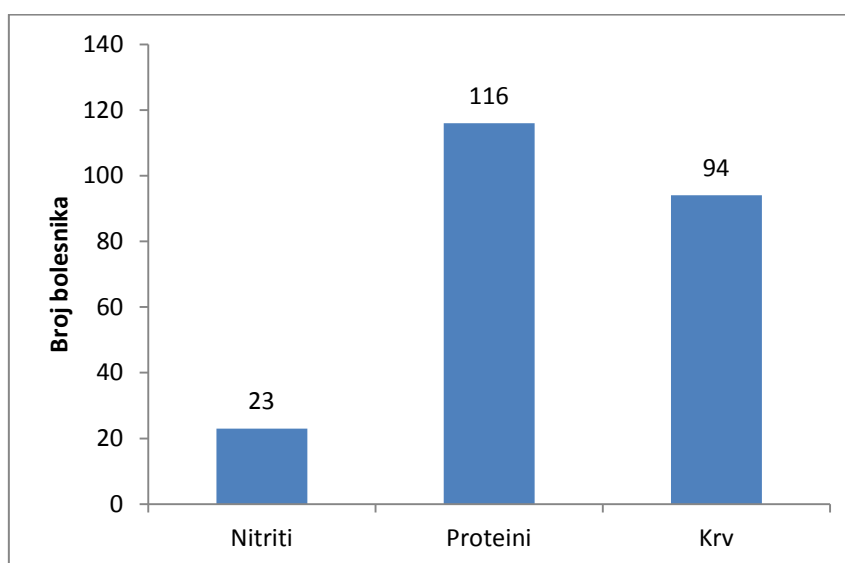
<b>Obilježje</b>	<b>Aritmetička sredina</b>	<b>Medijan</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Standardna devijacija</b>
<b>Sedimentacija eritrocita</b>	75,14	75	4	141	33,04
<b>C-reaktivni protein</b>	147,35	126,7	2	432	96,00
<b>Leukociti</b>	12,49	10,5	1,6	70	8,89
<b>Segmentirani leukociti</b>	69,06	72	4	93	13,61
<b>Nesegmentirani leukociti</b>	8,02	6	1	36	6,60
<b>Urea</b>	9,60	7,5	1,5	66	7,90
<b>Kreatinin</b>	109,06	84	7	426	77,58
<b>Glukoza u krvi</b>	8,04	6,7	0,5	26,6	4,10
<b>Bilirubin</b>	17,91	13	6	74	14,07
<b>Aspartat-aminotransferaza</b>	46,41	27,5	10	582	69,90
<b>Alanin-aminotrasferaza</b>	44,22	25	4	586	70,27
<b>Gama-glutamilttransferaza</b>	72,84	41,5	8	470	83,02
<b>Ukupni proteini</b>	60,18	59,2	39,3	103,4	12,94
<b>Albumini</b>	26,46	26,55	1,4	50,7	7,23
<b>Prokalcitonin</b>	6,20	4,65	0,19	22,07	6,81
<b>Antitrombin III</b>	0,94	0,93	0, 41	1,9	0,24

Izrazitu leukocituriju imalo je 42,86 % bolesnika, 0 – 10 leukocita u vidnom polju 48,81 %, što je ujedno i najčešći nalaz. Nalaz mase eritrocita zabilježen je u 21,43 % promatranih ispitanika, a 57,14 % je imalo 0 – 10 eritrocita u vidnom polju. Bakteriuriju je imalo 95,83 % ispitanika, a 19,64 % njih masu bakterija u vidnom polju. Rijetku cilinduriju imalo je 105 ispitanika (Tablica 2).

*Tablica 2. Sediment urina*

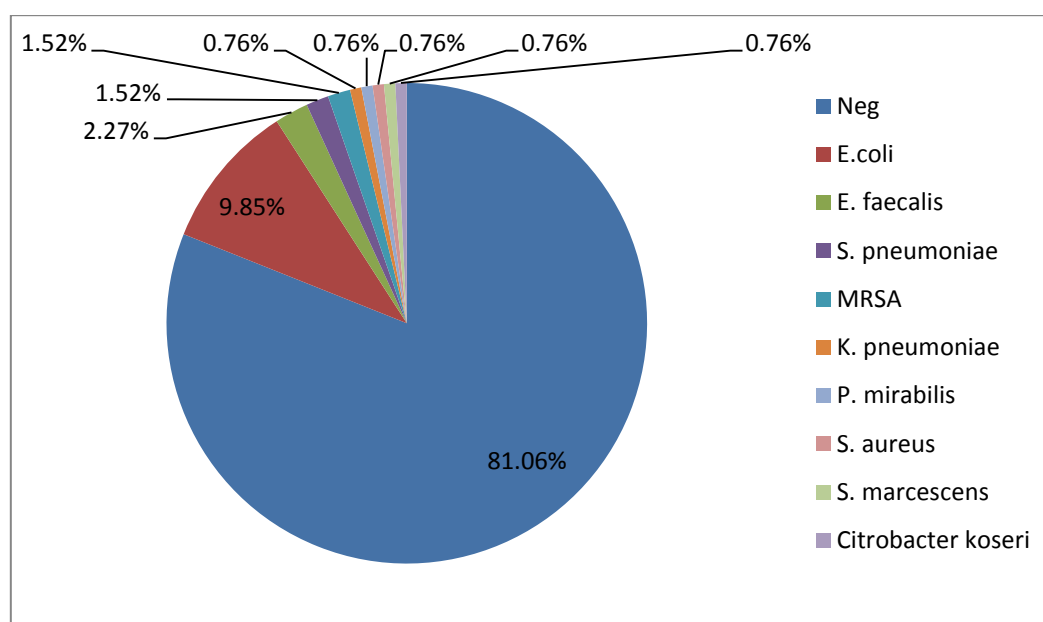
		N	%
<b>LEUKOCITI</b>	<b>0 – 10</b>	82	48,81
	<b>10 – 20</b>	7	4,17
	<b>20 – 30</b>	7	4,17
	<b>masa</b>	72	42,86
<b>ERITROCITI</b>	<b>0 – 10</b>	96	57,14
	<b>10 – 20</b>	23	13,69
	<b>20 – 30</b>	13	7,74
	<b>masa</b>	36	21,43
<b>BAKTERIJE</b>	<b>ništa</b>	7	4,17
	<b>malo</b>	77	45,83
	<b>dosta</b>	51	30,36
	<b>masa</b>	33	19,64
<b>CILINDRI</b>	<b>rijedak</b>	105	92,92
	<b>ništa</b>	8	7,08

Proteinurija bila je prisutna kod 116 (69,05 %), eritrociturija kod 94 (55,95 %), a nitriturija kod 23 (13,69 %) bolesnika (Slika 7).

*Slika 7. Obilježja u biokemijskom nalazu urina*

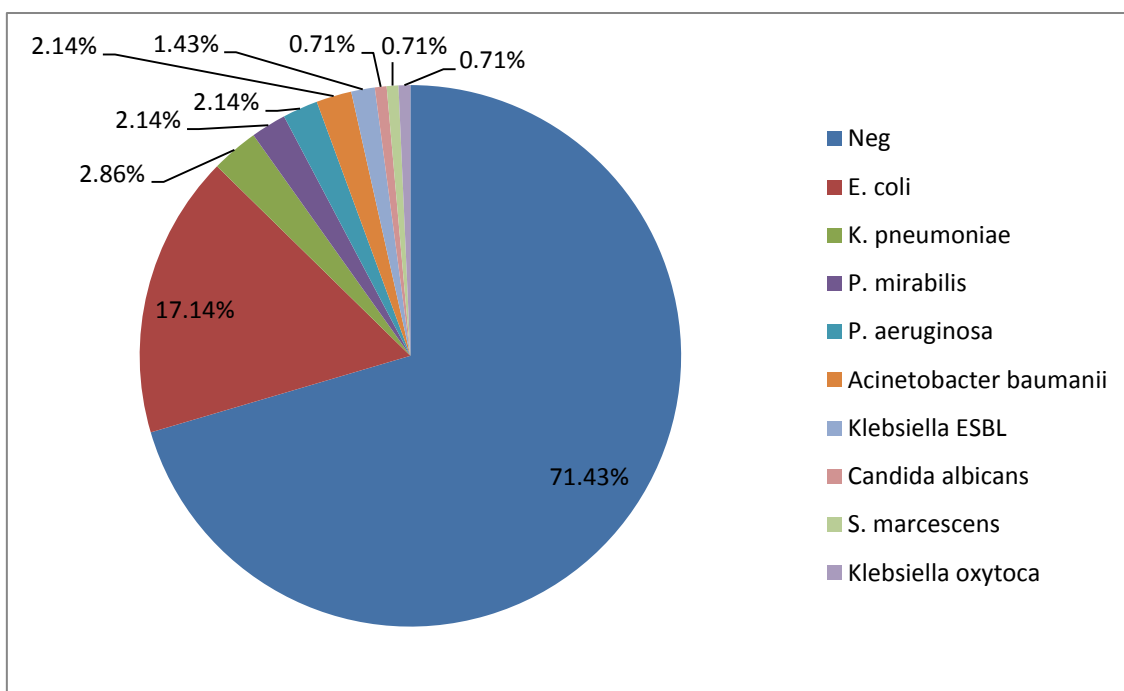
Od 168 ispitanika 8 (4,76 %) ih je imalo pozitivnu hemokulturu i urinokulturu. Kod 5 ispitanika (62,5 % pozitivnih hemokultura i urinokultura) izolat je bio *E. coli*. Slijede *Klebsiella pneumoniae* i *Serratia marcescens* u po jednog bolesnika (12,5 % pozitivnih urinokultura i hemokultura). Kod jednog ispitanika izolirana je *Citrobacter koseri* u urinokulturi, a *Acinetobacter baumannii* u hemokulturi.

Hemokultura je bila pozitivna kod 25 (18,94 %) bolesnika. Najzastupljeniji izolat je *E. coli* u 13 (52 %) pozitivnih hemokultura, potom slijede *E. faecalis* u 3 (12 %), *S. pneumoniae* i MRSA u 2 (8 %) pozitivne hemokulture, dok su *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. aureus*, *S. marcescens*, *Citrobacter koseri* izolirani u jednoj hemokulturi (4 %) (Slika 8).



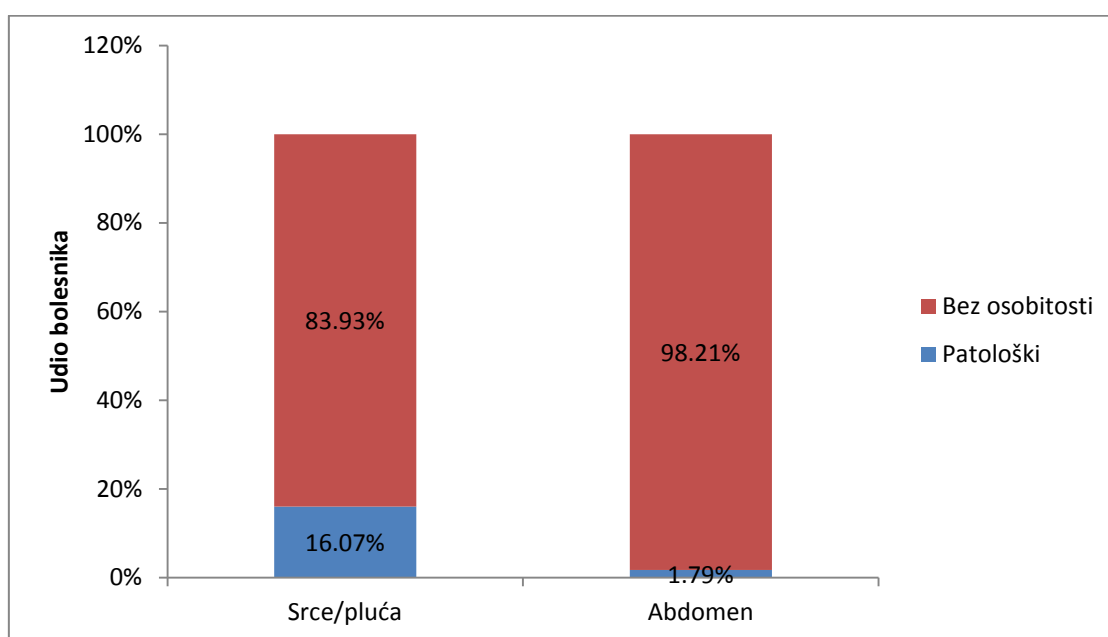
**Slika 8.** Izolati hemokulture

Urinokultura je bila pozitivna kod 40 (28,57 %) ispitanika. Najčešći izolat je *E. coli* u 24 (60 %) pozitivne urinokulture. *K. pneumoniae* izolirana je u 4 (10 %), *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* svaka u 3 (7,5 %) pozitivnim urinokulturama. *Klebsiella pneumoniae* ESBL soj bila je prisutna u urinokulturi 2 (5 %) bolesnika, a *Candida albicans*, *S. marcescens* te *Klebsiella oxytoca* u 1 urinokulturi (2,5 %) (Slika 9).



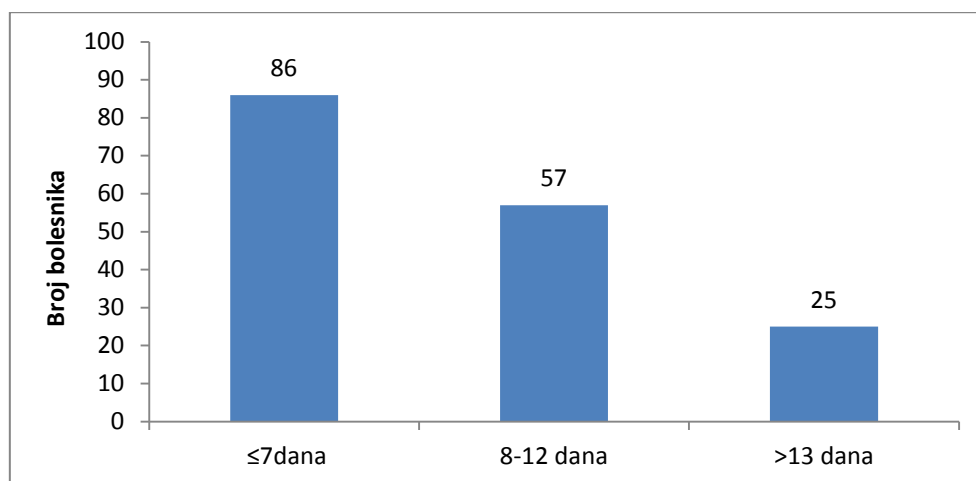
**Slika 9.** Izolati urinokulture

Radiološki nalaz srca/pluća bio je patološki (plućni infiltrat) kod 27 bolesnika, dok je 3 bolesnika imalo patološki nalaz native RTG snimke abdomena (subileus) (Slika 10).



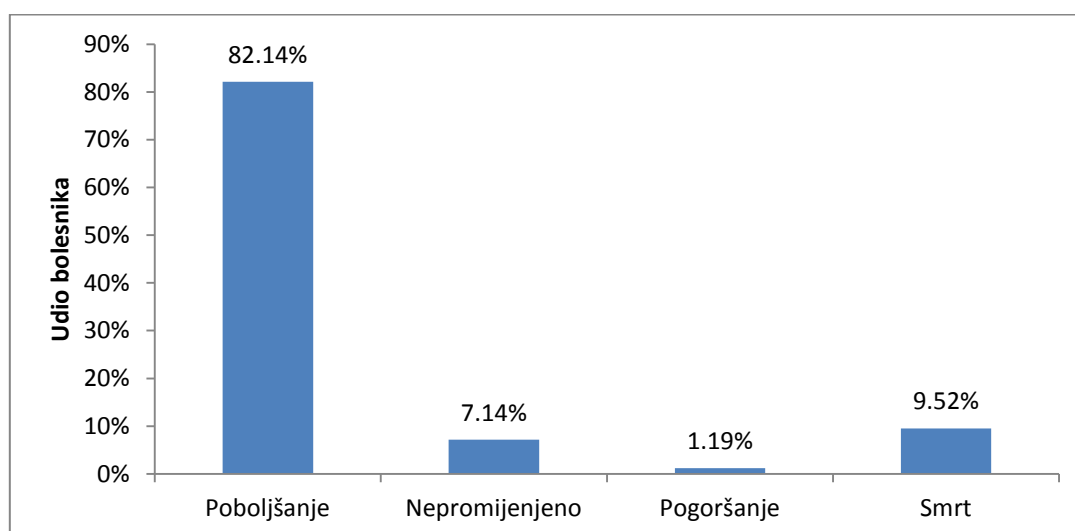
**Slika 10.** Radiološki nalazi srca, pluća i abdomena

Aritmetička sredina duljine trajanja hospitalizacije bila je 8,74 dana, a najviše ispitanika, njih 86 (51,19 %) bilo je hospitalizirano manje od 7 dana. Dulje od 13 dana hospitalizirano je 25 ispitanika (14,88 %) (Slika 11).



**Slika 11.** Duljina trajanja hospitalizacije

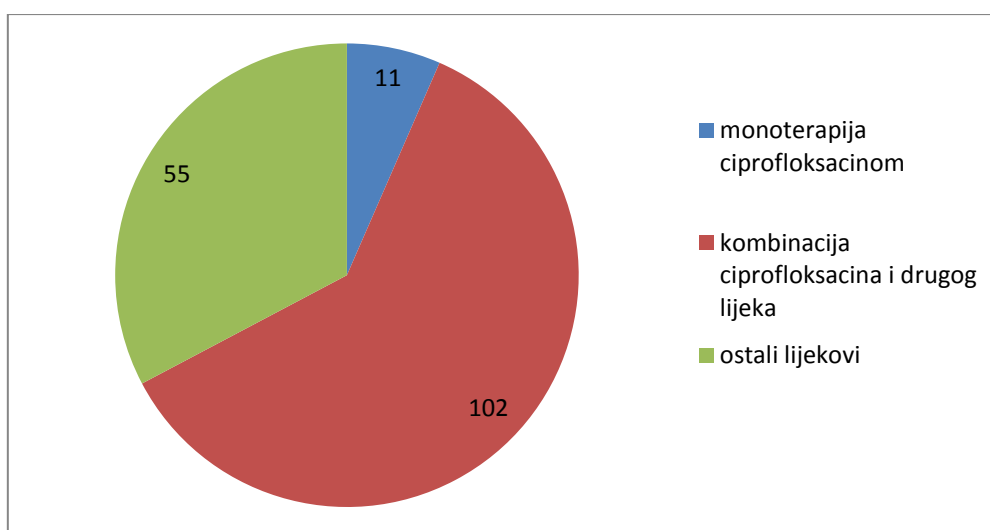
Od 168 bolesnika 138 otpušteno je kući u poboljšanom općem stanju, 14 bolesnika je zbog nepromijenjenog ili pogoršanog općeg stanja premješteno u druge bolničke odjele, a 16 ih je preminulo (Slika 12).



**Slika 12.** Ishod liječenja



Monoterapijom su liječena 42 bolesnika, a kombinacijom antimikrobika njih 126. Najčešće primjenjivan antibiotik bio je ciprofloksacin. U monoterapiji primijenjen je kod 11 bolesnika, a u kombinaciji s drugim antimikrobicima (koamoksiklav, cefalosporini, klindamicin, gentamicin, metronidazol) kod još 102 bolesnika. Ostali antimikrobni lijekovi, uključujući rezervne antimikrobike (cefalosporini 3. i 4. generacije, karbapenemi, piperacilin/tazobaktam, vankomicin, kolistin) samostalno ili u kombinaciji, primijenjeni su kod 55 bolesnika (Slika 13).



*Slika 13. Antimikrobni lijekovi*

## 4.2. Povezanost ispitivanih obilježja

### 4.2.1. Mjesto mogućeg akviriranja infekcije

S obzirom na mjesto odakle su bolesnici došli u bolnicu, podijeljeni su u tri skupine: iz obitelji, iz ustanova za starije i nemoćne te premješteni iz drugog bolničkog odjela. Razlike u vrijednostima laboratorijskih nalaza među pojedinim skupinama su provjeravane neparametrijskim Mann-Whitneyjevim U-testom.

Bolesnici smješteni u ustanovama za starije i nemoćne imaju više vrijednosti ALT-a ( $P = 0,044$ ) i GGT-a ( $P = 0,001$ ) u odnosu na bolesnike drugih dviju skupina (ALT:  $P = 0,013$ , GGT:  $P = 0,004$ ). Nisu pronađene statistički značajne razlike u vrijednostima drugih laboratorijskih pokazatelja među testiranim skupinama.

#### 4.2.2. Hemokultura

Mann-Whitneyjevim je U-testom provjereno postoji li razlika u vrijednostima laboratorijskih nalaza između skupine bolesnika s pozitivnom hemokulturom u odnosu na skupinu bolesnika s negativnom hemokulturom. Među ovim dvjema skupinama nisu pronađene statistički značajne razlike (Tablica 3).

*Tablica 3. Hematološka, biokemijska i koagulacijska obilježja u odnosu na hemokulturu*

Obilježje	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Pozitivna hemokultura	Negativna hemokultura	
<b>Sedimentacija eritoricita</b>	61 (45 – 88,5)	78 (54 - 100)	0,235
<b>C-reaktivni protein</b>	129,25 (86,18 – 181,43)	126,7 (76,95 – 206,15)	0,943
<b>Leukociti</b>	9,7 (6,8 – 13,75)	10,55 (7,08 – 15,55)	0,833
<b>Segmentirani leukociti</b>	71 (65,5 - 78)	72 (61 – 77,25)	0,659
<b>Nesegmentirani leukociti</b>	5 (2 - 10)	6 (4 - 12)	0,482
<b>Urea</b>	8,6 (4 – 12,6)	7,35 (5,15 - 12)	0,815
<b>Kreatinin</b>	83 (64 - 141)	84 (61,75 – 123,5)	0,787
<b>Glukoza u krvi</b>	7,3 (6,2 – 8,7)	6,65 (5,43 – 9,08)	0,922
<b>Bilirubin</b>	17,5 (13,5 - 24)	13 (9 - 18)	0,118
<b>Aspartat-aminotransferaza</b>	28 (21,25 – 38, 25)	27 (19 – 40,25)	0,867
<b>Alanin-aminotransferaza</b>	29 (22,5 – 46,25)	24 (13 - 39)	0,213
<b>Gama-glutamilttransferaza</b>	42 (33 - 80)	41 (21 - 91)	0,849
<b>Ukupni proteini</b>	54,55 (48,35 – 60,8)	59,7 (53 – 67,2)	0,279
<b>Albumini</b>	24,95 (22,33 – 27,58)	26,85 (23,43 – 29,68)	0,543
<b>Prokalcitonin</b>	2,13 (2,13 – 2,13)	4,83 (1,68 – 7,62)	0,827
<b>Antitrombin III</b>	0,9 (0,74 – 1,01)	0,94 (0,80 – 1,07)	0,694

\*Mann-Whitney U-test

### 4.2.3. Urinokultura

Mann-Whitneyjevim je U-testom provjereno razlikuje li se skupina bolesnika s pozitivnim nalazom urinokulture u odnosu na skupinu bolesnika s negativnim nalazom urinokulture s obzirom na vrijednosti hematoloških, biokemijskih i koagulacijskih nalaza. Među testiranim skupinama nema statistički značajne razlike (Tablica 4).

*Tablica 4. Hematološka, biokemijska i koagulacijska obilježja u odnosu na urinokulturu*

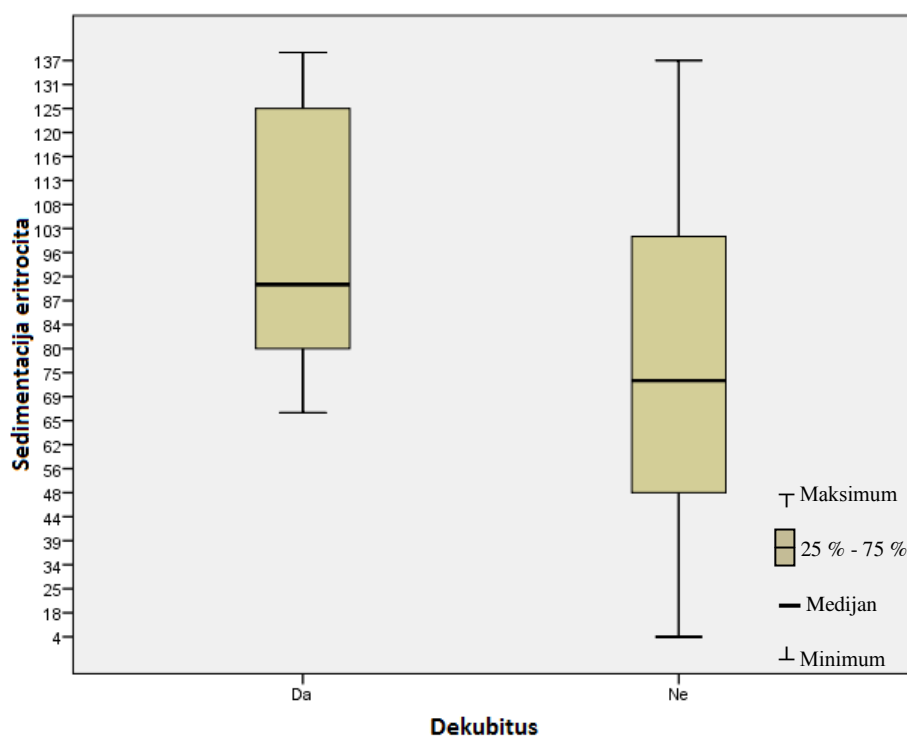
Obilježje	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Pozitivna urinokultura	Negativna urinokultura	
<b>Sedimentacija eritoricita</b>	82 (45 - 100)	75 (54,25 – 99,5)	0,904
<b>C-reaktivni protein</b>	145,2 (96,48 – 248,35)	122 (73 – 185,5)	0,057
<b>Leukociti</b>	10,4 (6,43 – 13,4)	10,5 (7,2 – 15,9)	0,723
<b>Segmentirani leukociti</b>	74 (64,5 - 79)	70 (61,75 – 77)	0,659
<b>Nesegmentirani leukociti</b>	5 (4 - 10)	6 (3 - 12)	0,482
<b>Urea</b>	6,95 (3,9- 13)	7,6 (5,3 – 11,5)	0,950
<b>Kreatinin</b>	83 (62,75 – 155,75)	84 (61 – 121)	0,724
<b>Glukoza u krvi</b>	6,6 (5,4 – 7,85)	6,75 (5,63 – 9,95)	0,171
<b>Bilirubin</b>	15 (12 – 22,25)	13 (9 - 18)	0,139
<b>Aspartat-aminotransferaza</b>	28 (20 – 40)	27 (19 – 40)	0,818
<b>Alanin-aminotransferaza</b>	24 (13,5 – 36,5)	25 (14,5 – 39,5)	0,944
<b>Gama-glutamilttransferaza</b>	43,5 (20,75 – 82,25)	41 (22,5 – 90,5)	0,701
<b>Ukupni proteini</b>	54,15 (51,93 – 59, 93)	60 (54,4 – 67,2)	0,420
<b>Albumini</b>	23,9 (19,8 – 25,95)	27,1 (23,45 – 29,55)	0,278
<b>Prokalcitonin</b>	0,2 (0,2 – 0,2)	4,83 (2,21 – 7,62)	0,827
<b>Antitrombin III</b>	0,93 (0,76 – 1,04)	0,93 (0,79 – 1,08)	0,694

\*Mann-Whitney U-test

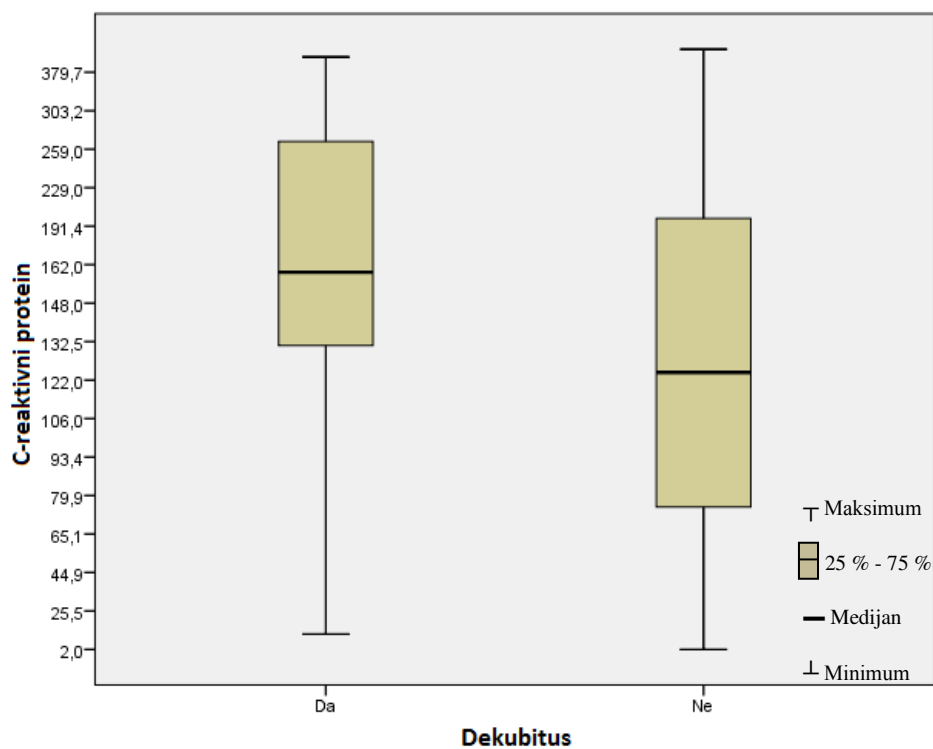
#### 4.2.4. Dekubitus

Mann-Whitneyjevim je U-testom provjereno postoji li razlika u vrijednostima laboratorijskih nalaza između skupine bolesnika s dekubitusom kao komplicirajućim čimbenikom u odnosu na skupinu bolesnika bez dekubitusa.

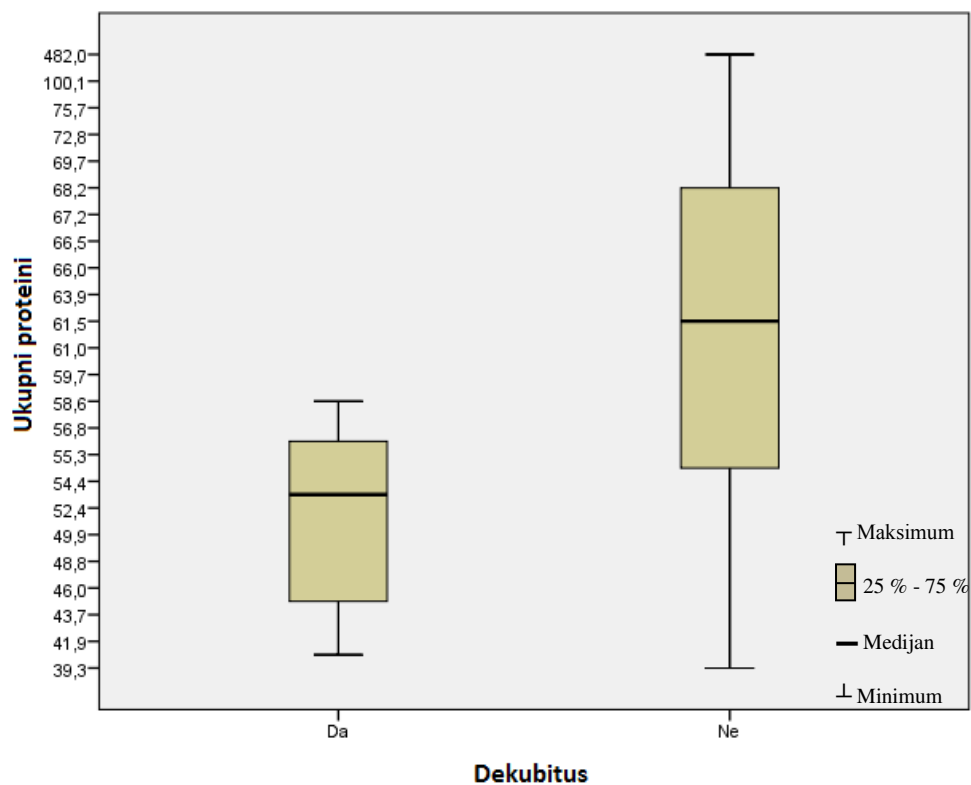
Uočeno je da bolesnici s dekubitusom imaju statistički značajno više vrijednosti brzine sedimentacije (P = 0,015), CRP-a (P = 0,032) te niže vrijednosti ukupnih proteina (P = 0,009) i albumina (P = 0,02) u odnosu na skupinu bolesnika bez dekubitusa. Ostala ispitivana obilježja ne pokazuju statistički značajnu razliku među ispitivanim skupinama (leukociti: 0,584, segmentirani leukociti: P = 0,125, nesegmentirani leukociti: P = 0,595, urea: P = 0,729, kreatinin: P = 0,066, GUK: P = 0,310, bilirubin: P = 0,730, AST: P = 0,563, ALT: P = 0,237, GGT: P = 0,065, AT3: P = 0,751, PCT: P = 0,206).



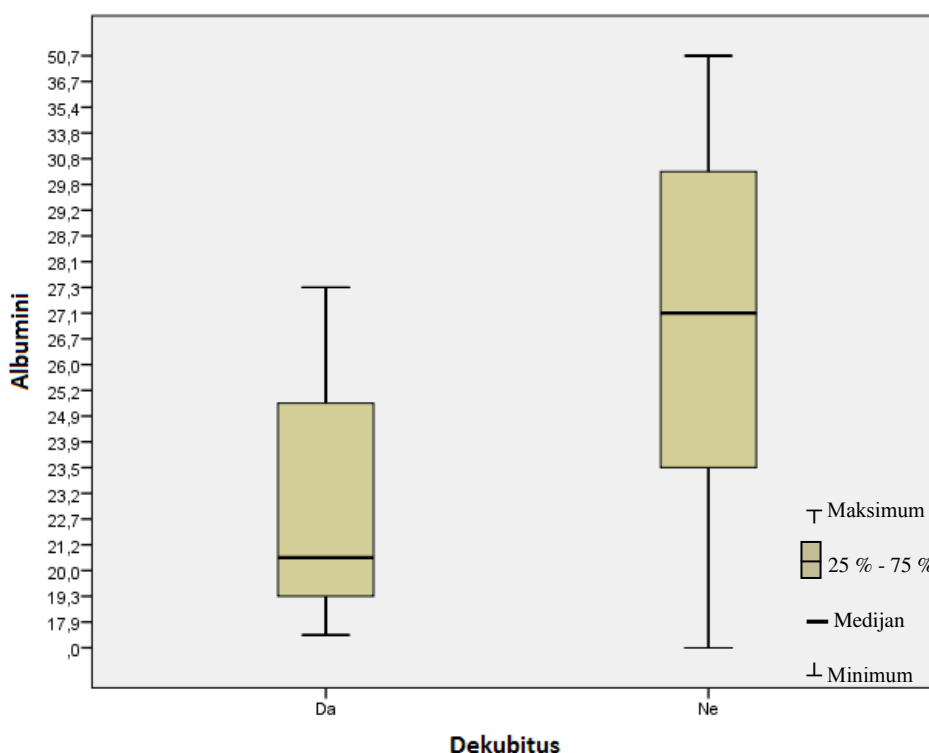
**Slika 14.** Sedimentacija eritrocita u ispitivanim skupinama s obzirom na dekubitus



*Slika 15. CRP u ispitivanim skupinama s obzirom na dekubitus*



*Slika 16. Ukupni proteini u ispitivanim skupinama s obzirom na dekubitus*

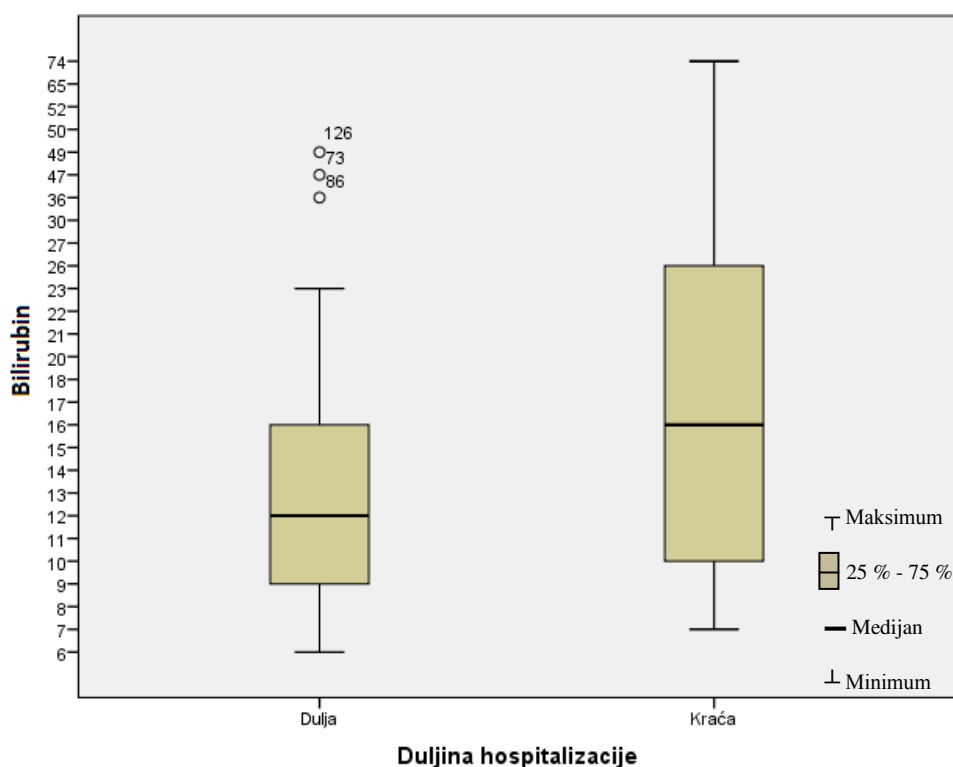


*Slika 17. Albumini u ispitivanim skupinama s obzirom na dekubitus*

#### 4.2.5. Trajanje hospitalizacije

S obzirom na duljinu hospitalizacije, bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: s kraćom i duljom hospitalizacijom. Prvotno je izračunan medijan trajanja hospitalizacije (7 dana), potom su svi bolesnici čije trajanje hospitalizacije iznosi 7 ili više dana kategorizirani kao bolesnici koji su bili dulje hospitalizirani.

Mann-Whitneyjevim je U-testom provjereno razlikuju li se dvije definirane skupine s obzirom na laboratorijska obilježja. Utvrđeno je da je bilirubin statistički značajno viši u skupini bolesnika koji su bili duže hospitalizirani ( $P = 0,033$ ). Za ostala ispitivana obilježja nije utvrđena statistički značajna razlika između tih dviju skupina (sedimentacija:  $P = 0,393$ , CRP:  $P = 0,108$ , leukociti:  $P = 0,450$ , segmentirani leukociti:  $P = 0,237$ , nesegmentirani leukociti:  $P = 0,161$ , urea:  $P = 0,112$ , kreatinin:  $P = 0,999$ , GUK:  $P = 0,357$ , AST:  $P = 0,362$ , ALT:  $P = 0,727$ , GGT:  $P = 0,464$ , ukupni proteini:  $P = 0,435$ , albumini:  $P = 0,154$ , AT3:  $P = 0,323$ , PCT:  $P = 0,850$ ).



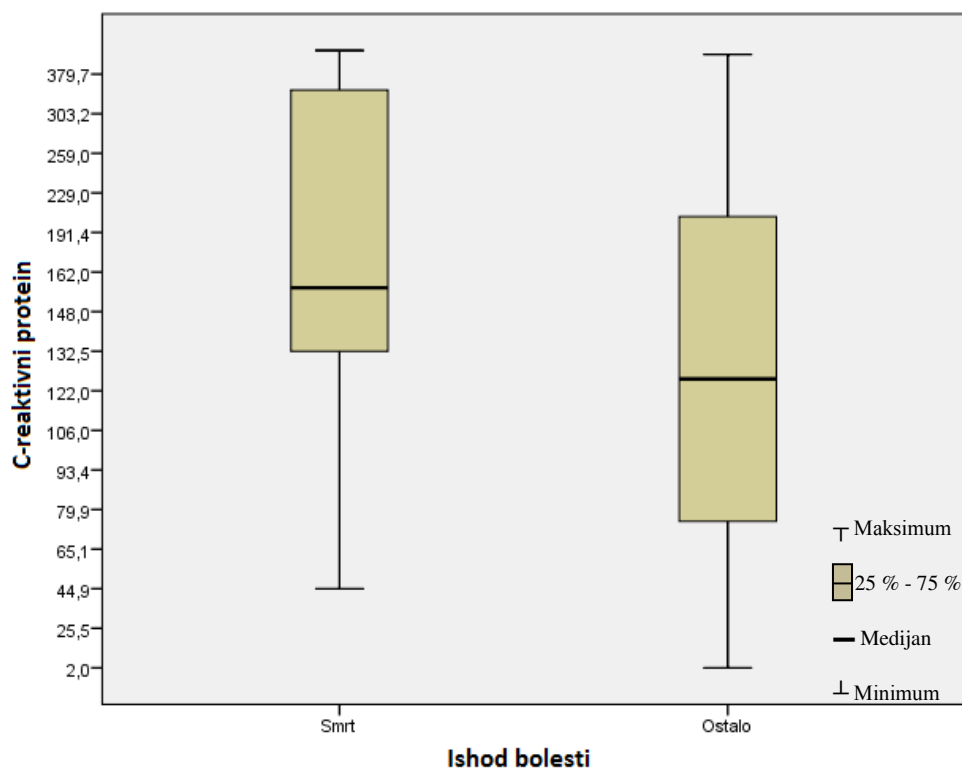
*Slika 18. Bilirubin u ispitivanim skupinama s obzirom na duljinu hospitalizacije*

#### 4.2.6. Ishod bolesti

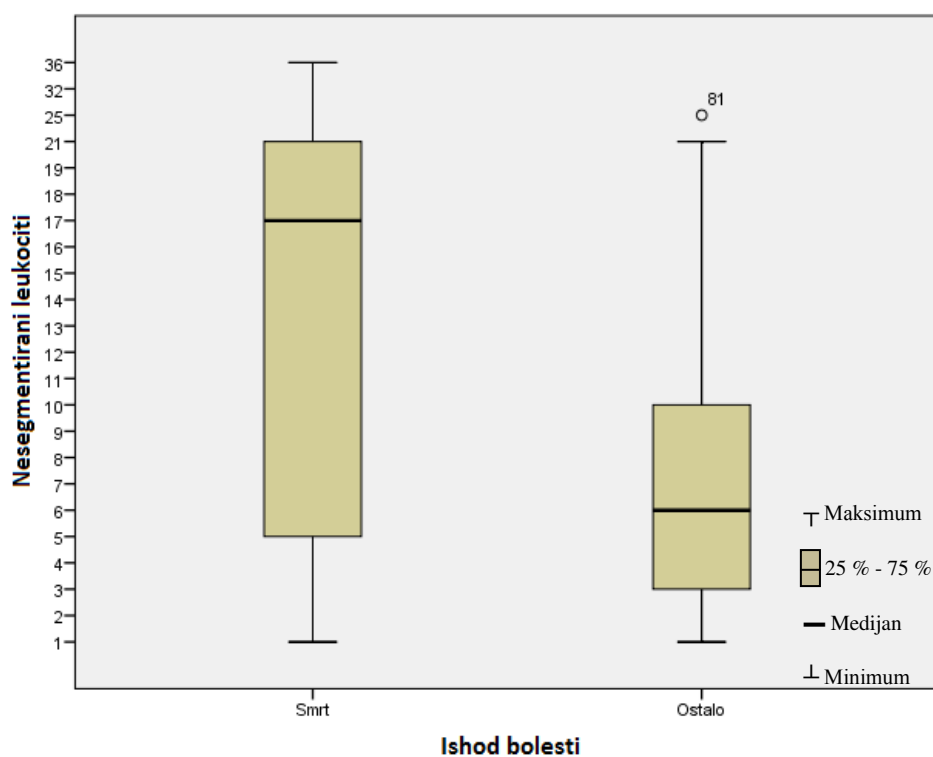
Mann-Whitneyjevim je U-testom provjereno postoji li razlika u vrijednostima laboratorijskih nalaza između skupine bolesnika sa smrtnim ishodom bolesti u odnosu na skupine bolesnika s ostalim ishodima bolesti.

Ustanovljeno je da skupina bolesnika sa smrtnim ishodom bolesti ima statistički značajno više vrijednosti CRP-a ( $P = 0,02$ ), nesegmentiranih leukocita ( $P = 0,01$ ), ureje ( $P = 0,001$ ), kreatinina ( $P = 0,007$ ) i AST-a ( $P = 0,025$ ) te niže vrijednosti albumina ( $P = 0,043$ ).

Za ostala laboratorijska obilježja nije pronađena statistički značajna razlika među testiranim skupinama (sedimentacija:  $P = 0,566$ , leukociti:  $P = 0,754$ , segmentirani leukociti:  $P = 0,391$ , GUK:  $P = 0,720$ , bilirubin:  $P = 0,441$ , ALT:  $P = 0,459$ , GGT:  $P = 0,431$ , ukupni proteini:  $P = 0,089$ , AT3:  $P = 0,937$ , PCT:  $P = 0,527$ ).

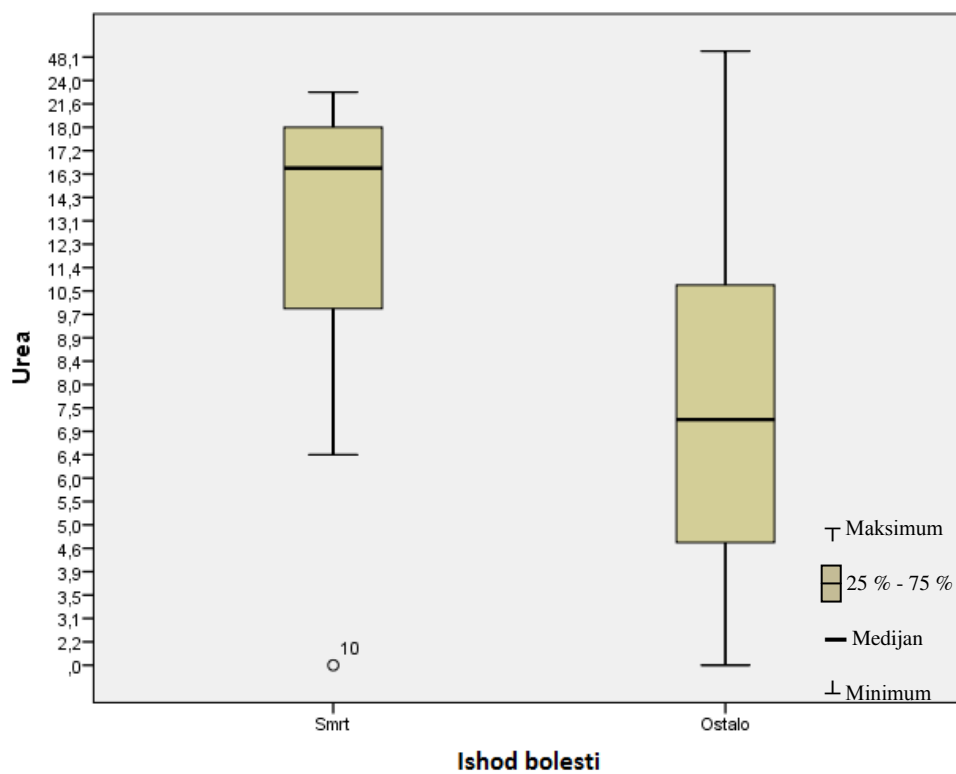


*Slika 19. Prikaz vrijednosti CRP-a ovisno o ishodu bolesti*

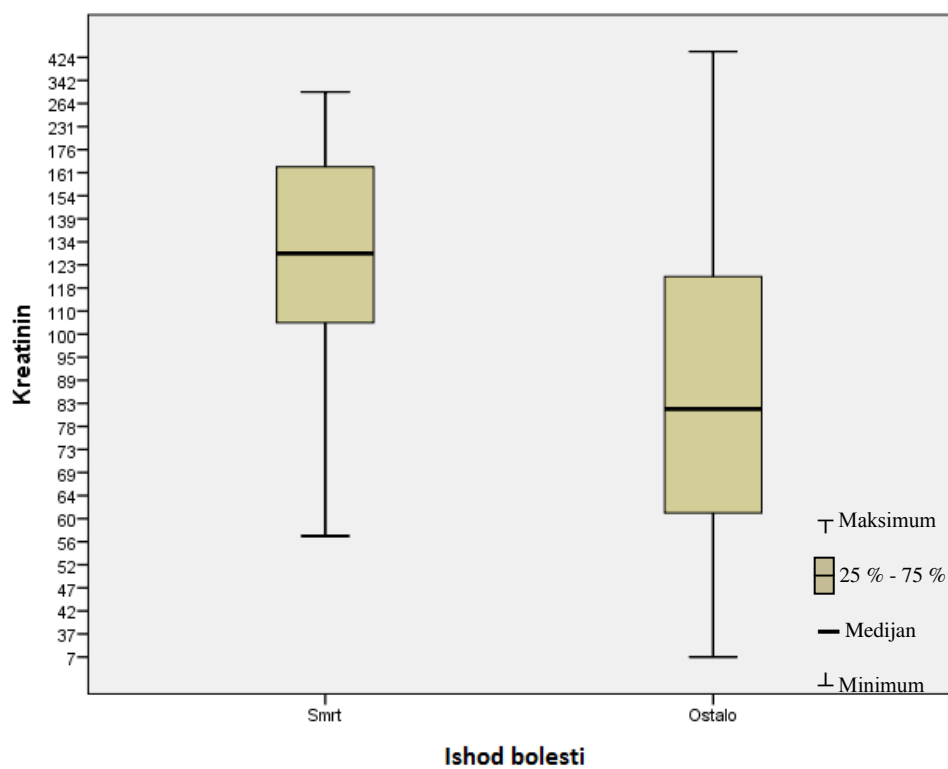


*Slika 20. Prikaz udjela nesegmentiranih leukocita ovisno o ishodu bolesti*

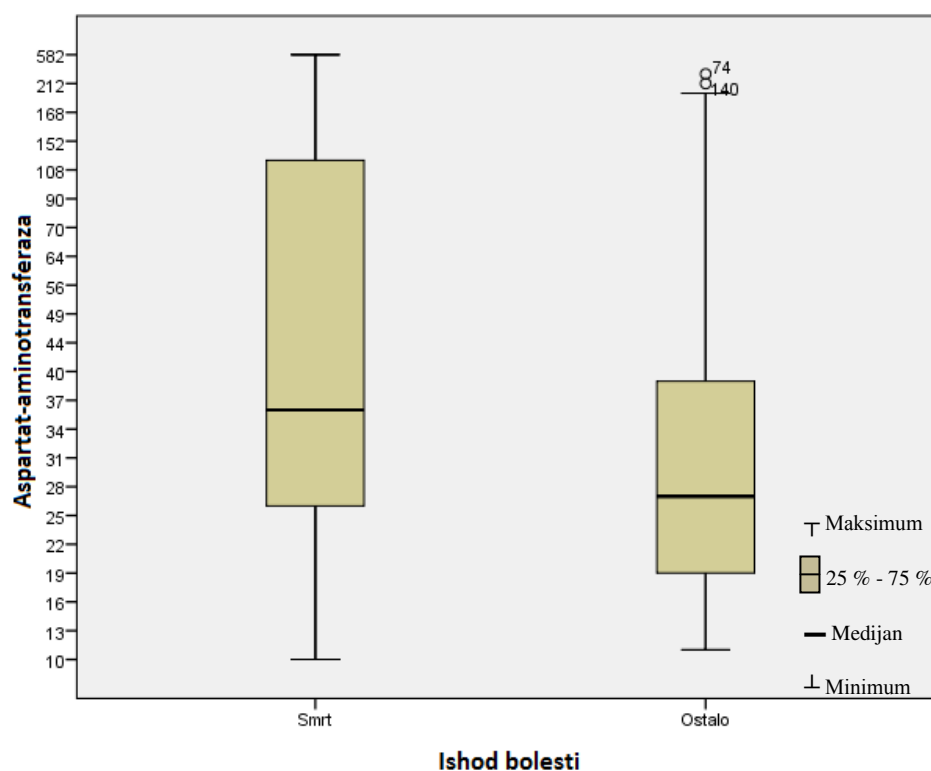




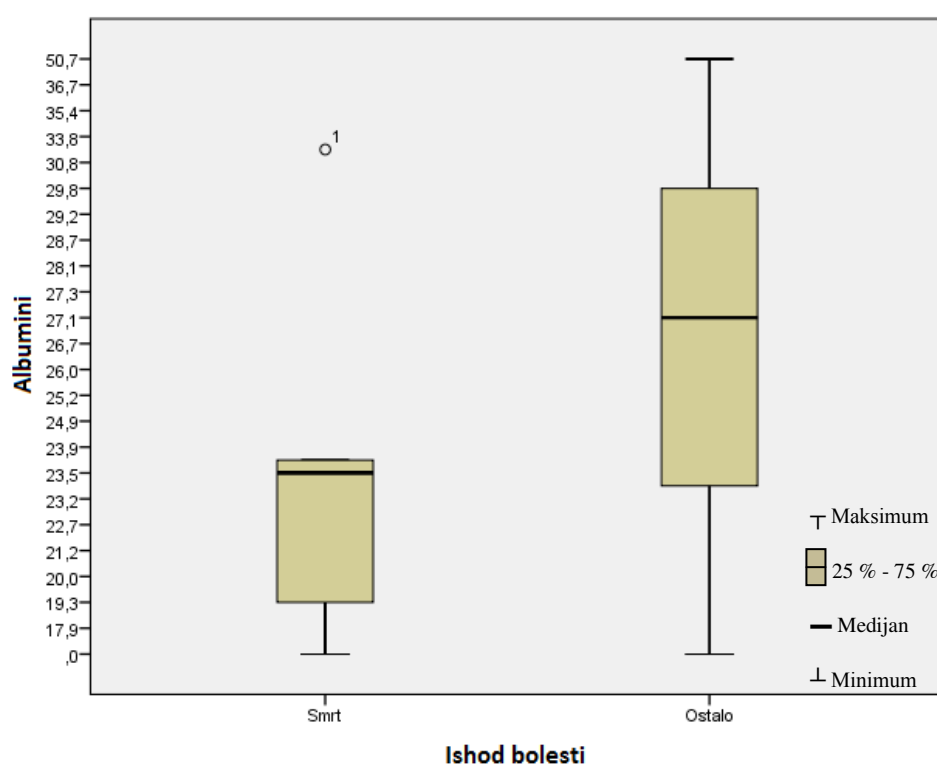
*Slika 21. Prikaz vrijednosti ureje ovisno o ishodu bolesti*



*Slika 22. Prikaz vrijednosti kreatinina ovisno o ishodu bolesti*



*Slika 23. Prikaz vrijednosti AST-a ovisno o ishodu bolesti*



*Slika 24. Prikaz vrijednosti albumina ovisno o ishodu bolest*

## 5. RASPRAVA

Provedena je retrospektivna epidemiološka studija kliničkih, upalnih i mikrobioloških karakteristika hospitaliziranih bolesnika sa sindromom sepse, od lipnja do prosinca 2016. godine. Istraživanje je obavljeno u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, a uključeni su svi punoljetni bolesnici, s klinički i laboratorijski dokazanim sindromom sepse.

U promatranom vremenskom razdoblju, hospitalizirano je 933 bolesnika, od čega 168 (18,01 %) zbog sindroma sepse. Ovako visok udio bolesnika sa sindromom sepse nije začuđujuć, jer i druga istraživanja upućuju na značajan porast broja hospitalizacija zbog sepse (12, 13).

Aritmetička sredina dobi ispitanika iznosila je 71,2 godinu, a samo 7,74 % bolesnika bilo je mlađe od 50 godina, što je sukladno ranije poznatoj činjenici da starija populacija pripada rizičnoj skupini za obolijevanje od sepse (3, 14). U istraživanju bilo je 54,76 % ispitanica, iako prema literaturnim podacima nešto češće obolijevaju muškarci (14).

Zbog visoke dobi ispitanika, u promatranjoj skupini bio je prisutan značajan komorbiditet – 46 (27,38 %) ispitanika imalo je šećernu bolest, 30 (17,86 %) maligne bolesti, a 39 (23,21 %) ostale kronične bolesti. Sličan komorbiditet, što je za sepsu predisponirajući razlog, prikazale su i druge studije. Primjerice, u istraživanju provedenom u Italiji, onkološku bolest imalo je 26,9 % ispitanika, a 14,6 % imalo je šećernu bolest (15, 16).

Prisutnost urinarnog katetera kao stranog tijela doprinosi riziku za razvoj sepse (17), a prema Colliju i sur., kod bolesnika s TUK-om pojava se septikemije povećala s 21 % u 2001. godini na 40 % u 2010. godini (18). Od promatranih ispitanika 46 (27,38 %) ih je od ranije imalo trajni urinarni kateter (TUK), a 6 (3,57 %) druga strana tijela kao komplicirajući čimbenik za nastanak sepse.

Skoro trećina bolesnika u istraživanju bila je nedavno hospitalizirana. Istraživači iz SAD-a pokazali su da je incidencija teške sepse triput veća nakon hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka. Po prvi put ukazali su da je rizik od teške sepse veći nakon hospitalizacije zbog infekcije (za 30 %), a naročito nakon hospitalizacije zbog infekcije uzrokovane *C. difficile* (za 70 %) (19).

Još od davne 1976. godine poznato je da je dekubitus rizik razvoja bakterijemije i sepse (20, 21). Istraživanje provedeno u Brazilu pokazalo je da je kod 83,3 % ispitanika bila prisutna

infekcija i/ili kolonizacija dekubitusa, od čega je 74 % bilo polimikrobnih infekcija. Enterobakterije i gram-negativne nefermentirajuće bakterije bile su najučestaliji izolat dekubitusa s 44 % multirezistentnih izolata. Među bolesnicima koji su imali inficirane dekubituse, 6 ih je razvilo bakterijemiju istim mikroorganizmom i preminulo (22). Dekubitus je imalo 15 (8,93 %) promatranih ispitanika.

Analizom hematoloških i biokemijskih parametara uočeno je da su bolesnici s dekubitusom imali statistički značajno više vrijednosti brzine sedimentacije, CRP-a te niže vrijednosti ukupnih proteina i albumina u odnosu na skupinu bolesnika bez dekubitusa. Slični laboratorijski podaci su dobiveni i u istraživanju Gurcaya i sur. Ispitanici su imali povišenu sedimentaciju eritrocita, CRP i broj leukocita, a snižene limfocite, ukupne proteine, albumin i cink (23). Snižene razine ukupnih proteina i albumina imali su ispitanici u još dvama istraživanjima (24, 25).

Većina ispitanika razvila je vrućicu (64,29 %) te imala visoke sustavne upalne parametre – leukocitozu s neutrofilijom, ubrzanu sedimentaciju i povišen CRP (Tablica 1).

Samo u 11 ispitanika bila je određena vrijednost PCT-a u krvi – aritmetička sredina vrijednosti visoka – 6,20 ng/mL. Prokalcitonin se smatra jednim od najranijih i najboljih biomarkera za identifikaciju, liječenje i prognozu septičkih bolesnika (26). Razine CRP-a i PCT-a povećavaju se s težinom sepse (27), što je i pokazalo istraživanje u kojem su ispitanici koji su bili u septičkom šokom imali prosječnu vrijednost prokalcitonina 8,10 (µg/L), s teškom sepsom 5,47 (µg/L), a sa sepsom 3,94 (µg/L) (28).

Prema literaturi, najučestaliji su izvor sepse infekcije donjeg respiratornog trakta, zatim abdominalne i infekcije urinarnog trakta (29). Respiratorne kliničke znakove (kašalj, otežano disanje, bol u prsima) imalo je 51 (30,36 %) bolesnika. Urinarne simptome (dizurija, polakizurija, retencija urina, suprapubična i lumbalna bol) imalo je 37 (22,02 %) bolesnika, a 19 (11,31 %) gastrointestinalne simptome (bol u trbuhu, meteorizam, opstipacija, proljev).

Očekivano, s obzirom na prisutne kliničke znakove i na moguća ishodišta infekcije, patološki radiološki nalaz srca/pluća (plućni infiltrat) bio je kod 27 (16,07 %) bolesnika, dok je 3 (1,79 %) bolesnika imalo patološki radiološki nalaz nativne RTG snimke abdomena (*subileus*).

Što se tiče kliničkih nalaza, značajno je napomenuti da je 22 (13,10 %) bolesnika imalo hipotenziju (kriterij: sistolički tlak  $\leq$  90 mmHg). Hipotenziju kao jedan od važnih pokazatelja u sepsi istaknuli su i drugi istraživači (30, 31).

Sljedeće je značajno kliničko obilježje tahikardija (3, 32). Bila je prisutna i u promatranih ispitanika, čak njih 77 (45,65 %) imalo je više od 91 otkucaja/min, a puls od 71 – 90/min imalo je 80 (47,83 %) ispitanika.

Kod 57 (33,71 %) ispitanika saturacija krvi kisikom (mjerena pulsним oksimetrom) je bila  $\leq$  90 %. Niska saturacija kisikom upućuje na težinu bolesti te disfunkciju respiratornog sustava (1, 3), što su pokazali i rezultati istraživanja provedenog 2016. godine u Južnoj Koreji gdje su preživjeli ispitanici imali veću saturaciju krvi kisikom od preminulih (33).

Promatrali smo i parametre bubrežne funkcije. Vrijednosti ureje (9,60 mmol/L) i kreatinina (109,06  $\mu$ mol/L) bile su umjereno povišene.

S obzirom na značajan udio bolesnika sa šećernom bolešću, i vrijednosti glikemije bile su povišene (aritmetička sredina 8,04 mmol/L).

Hipoalbuminemija javlja se u sepsi. Može biti uzrokovana smanjenom jetrenom sintezom, smanjenjem opskrbe aminokiselinama, povišenim prelaskom albumina u intersticij i katabolizmom. Redukcija sinteze albumina tijekom upale vjerojatno je povezana s djelovanjem IL-6 i TNF- $\alpha$  (34). Albumini su bili sniženi i u promatranih ispitanika (26,46 g/L). Rezultati i u istraživanju iz 2015. godine slični su našima (34).

Od jetrenih enzima vrijednosti GGT-a (72,84 U/L) i AST-a (46,41 U/L) bile su blago povišene. Po nekim podacima, disfunkcija jetre pojavljuje se u 34,7 % septičkih bolesnika. Međutim, stvarna incidencija jetrene disfunkcije nije poznata s obzirom na dijagnostičku manjkavost detekcije ranih oštećenja jetre (35). Akutno povišenje serumskih razina aminotransferaza više od 20 puta iznad referentnog raspona u ranoj fazi sepse i septičkog šoka upućuju na dijagnozu hipoksičnog hepatitisa. Enzimski obrazac hipoksičnog hepatitisa karakterizira naglo povišenje vrijednosti AST-a, ALT-a i LDH u prvih 24 sata od inicijacije šoka, nakon čega se njihova razina snižava tijekom sljedećih nekoliko dana (36).

S obzirom na mjesto odakle su bolesnici došli u bolnicu, podijeljeni su u tri skupine: iz obitelji, iz ustanova za starije i nemoćne te premještene iz drugog bolničkog odjela. Analiza podataka pokazala je da bolesnici smješteni u ustanovama za starije i nemoćne imaju statistički značajno više vrijednosti ALT-a i GGT-a u odnosu na bolesnike drugih dviju skupina. I u istraživanju provedenom na sličnim skupinama bolesnika koje je pratila smrtnost, duljinu i troškove hospitalizacije zbog sepse, samo 2,4 % bolesnika primljenih iz ustanova za starije i nemoćne imalo je jetrenu disfunkciju (37).

Utvrđeno je da je bilirubin kod ispitanika bio statistički značajno viši u skupini bolesnika koji su bili dulje hospitalizirani. I drugi istraživači upućuju na dulju hospitalizaciju i povećanu smrtnost bolesnika s disfunkcijom jetre (38, 39). Kolestatska jetrena disfunkcija manifestira se povišenjem razina alkalne fosfataze, bilirubina iznad 2 – 3 mg/dL te GGT-a dva do tri puta iznad normalne vrijednosti (40). Povećanje cirkulirajućih razina žučnih kiselina i bilirubina kao odgovor na sepsu ne mora nužno upućivati na kolestazu kao patofiziološki entitet. Umjesto toga, može biti rezultat prilagodbe proizvodnje žučnih kiselina i njihova transporta nazad u sustavnu cirkulaciju. Jesu li ove promjene povezane s preživljenjem treba dalje istražiti (41).

Nalazi hemokulture i urinokulture jako su bitni za utvrđivanje etiologije infekcije te učinkovito antimikrobno liječenje. Od 168 ispitanika, 8 (4,76 %) imalo je pozitivnu hemokulturu i urinokulturu. U 5 (62,5 % pozitivnih i hemokultura i urinokultura) izolat je bio *E. coli*. Slijede *Klebsiella pneumoniae* i *Serratia marcescens* koje su izolirane svaka u jednog bolesnika (12,5 % pozitivnih i urinokultura i hemokultura). Kod jednog ispitanika izolirana je *Citrobacter koseri* u urinokulturi, a *Acinetobacter baumannii* u hemokulturi.

Hemokultura je bila pozitivna kod 25 (18,94 %) bolesnika. Najzastupljeniji izolat je *E. coli* u 13 (52 %) pozitivnih hemokultura, potom slijede *E. faecalis* u 3 (12 %), *S. pneumoniae* i MRSA u 2 (8 %) pozitivne hemokulture, dok su *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. aureus*, *S. marcescens*, *Citrobacter koseri* izolirani u jednoj hemokulturi (4 %) (Slika 8). Rezultati upućuju na porast gram-pozitivnih uzročnika sepse, no i dalje dominiraju gram-negativni patogeni, što je ranije navedeno u Uvodu.

Provjerili smo postoji li razlika u vrijednostima laboratorijskih nalaza između skupine bolesnika s pozitivnim nalazom hemokulture u odnosu na skupinu bolesnika s negativnim nalazom hemokulture. Između tih dviju skupina nisu pronađene statistički značajne razlike, kao ni među skupinama s pozitivnim i negativnim nalazima urinokulture.

Urinokultura bila je pozitivna u 40 (28,57 %) ispitanika. Najčešći izolat je bila *E. coli* u 24 (60 %) pozitivnih urinokultura. *K. pneumoniae* je izolirana u 4 (10 %), *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* svaka u 3 (7,5 %) pozitivnim urinokulturama. *Klebsiella pneumoniae* ESBL soj bila je prisutna u urinokulturi kod 2 (5 %) bolesnika, a *Candida albicans*, *S. marcescens* te *Klebsiella oxytoca* u 1 (2,5 %) (Slika 9). Urosepsa definirana je kao sepsa koja je uzrokovana infekcijom u urogenitalnom traktu. Kod prosječno 30 % svih septičkih bolesnika infektivno žarište je lokalizirano u urogenitalnom traktu, uglavnom zbog

opstrukcije na različitim razinama urotrakta (42). Enterobakterije najčešći su patogeni u urosepsi od kojih se posebno izdvaja *E. coli* (52 %), zatim slijede *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa* i gram-pozitivne bakterije, poput enterokoka (5 %). Čimbenici rizika za razvoj urosepse su: starija dob, šećerna bolest, imunosupresija, nozokomijalne infekcije nakon instrumentacija u urotraktu (43). Sukladno navedenom, najčešći uzročnici urosepse podudaraju se i s rezultatima istraživanja. Također, ispitanici imali su i prepoznate čimbenike rizika za razvoj urosepse, poput starije životne dobi, šećerne bolesti i TUK-a.

Nadalje, analiziran je i sediment urina (Tablica 2). Na infekcije urinarnog trakta upućuju leukociturija, cilindriurija i bakteriurija, a povremeno se susreću hematurija i proteinurija (3). Leukociturija je često prisutna, a patološkim nalazom se smatra više od pet leukocita u svakom vidnom polju sedimenta urina (3). Izrazitu leukocituriju, imalo je 42,86 % bolesnika, dok je 0 – 10 leukocita u vidnom polju opisano u 48,81 %, što je ujedno i najčešći nalaz. Eritrocituriju je imalo 94 (55,95 %) ispitanika. Ona je vrlo čest nalaz u bolesnika s TUK-om (44); 46 ispitanika imalo je TUK prije prijema u bolnicu. Bakteriuriju je imalo 95,83 % ispitanika, a 19,64 % njih masu bakterija u vidnom polju. Osobito je važno ispravno uzimanje uzorka urina, kako bi se izbjegla kontaminacija (3). Rijetku cilindriuriju je imalo 105 ispitanika, od ukupno njih 113 s podatkom o cilindriuriji. Kako su glavni medijatori upale i bakterijski toksini vazodilatatori, kroz proširene kapilare glomerula u tijeku infektivnih bolesti prolazi znatno više proteina i staničnih elemenata nego u fiziološkim uvjetima. Patoanatomski razvije se i reverzibilna degeneracija bubrežnog epitela (3). Proteinuriju je imalo 69,05 % bolesnika, što je vjerojatno posljedica prvenstveno šećerne bolesti. Nitriurija je bila prisutna kod 13,69 % bolesnika. Nitrita u sterilnom urinu nema, oni nastaju konverzijom iz nitrata uz prisutnost bakterija koje su u stanju provesti tu kemijsku reakciju (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa*, itd.) (44). Kod bolesnika koji su imali nitriuriju i pozitivnu urinokulturu, izolati su bili *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. mirabilis*.

Težina kliničke slike, razina laboratorijskog poremećaja, komorbiditet i imunokompromitiranost utjecali su na odluku kliničara o načinu antimikrobnog liječenja. Stoga je samo 42 bolesnika liječeno monoterapijom dok ih je znatno veći broj (126) liječen kombinacijom antimikrobika. Najčešće primijenjeni bili su kinoloni (predominantno ciprofloksacin) primijenjeni u monoterapiji (11 bolesnika) ili u kombinaciji s drugim antimikrobicima (102 bolesnika) što je posljedica ranije navedenih obilježja bolesnika, ali i širine antimikrobnog spektra te skupine lijekova. S obzirom na mikrobiološki nalaz izolata i

lokalnu epidemiološku situaciju u 55 bolesnika primijenjeno je antimikrobno liječenje rezervnim antimikrobicima (cefalosporini 3. i 4. generacije, karbapenemi, piperacilin/tazobaktam, vankomicin, kolistin).

Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 8,74 dana, a najviše ispitanika, njih 86 (51,19 %) bilo je hospitalizirano manje od 7 dana. Dulje od 13 dana hospitalizirano je 25 ispitanika (14,88 %). Podaci o trajanju hospitalizacije variraju u različitim istraživanjima. Medijan trajanja hospitalizacije u jednom istraživanju iznosio je 8 dana (45), u istraživanju provedenom u Texasu prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 11,1 dan, a u Kataloniji je u razdoblju od 2008. do 2012. godine trajanje hospitalizacije smanjeno s 18,4 na 15,3 dana (46, 47).

Od 168 bolesnika 138 (82,14 %) je otpušteno kući u poboljšanom općem stanju, 14 (8,33 %) bolesnika je zbog nepromijenjenog ili pogoršanog općeg stanja premješteno u druge bolničke odjele, a 16 (9,52 %) je preminulo. Podaci o smrtnosti bolesnika sa sepsom razlikuju se po pojedinim istraživanjima (48, 49) najvjerojatnije u ovisnosti obuhvaćaju li bolesnike s teškom sepsom, a napose septičkim šokom gdje je smrtnost vrlo visoka.

Htjeli smo utvrditi postoji li razlika u vrijednostima laboratorijskih nalaza između skupine bolesnika sa smrtnim ishodom bolesti u odnosu na skupine bolesnika s ostalim ishodima bolesti. Ustanovljeno je da skupina bolesnika sa smrtnim ishodom bolesti ima statistički značajno više vrijednosti upalnih pokazatelja (CRP, nesegmentirani leukociti), ali i ureje, kreatinina i AST-a te niže vrijednosti albumina. Kombinaciju inicijalnih vrijednosti CRP-a i albumina i njihovu vrijednost kao nezavisnih prediktora smrtnosti kod bolesnika sa sepsom i septičnim šokom pokušalo je potvrditi retrospektivno kohortno istraživanje Min Hyung Kima i sur. Pokazali su da bi omjer CRP/albumini mogao biti od koristi u toj svrsi (50). Vrijednosti nesegmentiranih leukocita progresivno rastu težinom infekcije (51), stoga ne začuđuje što je njihova vrijednost najviša u bolesnika sa smrtnim ishodom. Disfunkcija organa iskazana povišenim bubrežnim i jetrenim pokazateljima bila je povezana s težinom bolesti, a i nepovoljnim ishodom, na što upućuju i druga istraživanja (52, 53).

Rezultati promatranog istraživanja nedvojbeno upućuju na težinu kliničke slike, razinu laboratorijskih poremećaja te kompleksnost dijagnostike i liječenja bolesnika sa sepsom. Za definiranje specifičnih ranih pokazatelja sepse u svrhu pravovremenog liječenja i boljeg ishoda bolesti potrebno je i dalje sustavno pratiti bolesnike i planirati prospektivna istraživanja.



## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Od ukupno 933 bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektologiju KBC-a Osijek, u razdoblju od lipnja do prosinca 2016. godine, zbog sindroma sepse hospitalizirano je njih 168 (18,01 %).
- U promatranoj skupini prevladavali su bolesnici starije životne dobi, gotovo podjednako zastupljeni muškarci i žene.
- Više od  $\frac{3}{4}$  bolesnika primljeno je u Kliniku iz obitelji, znatno manje ih je premješteno iz drugih bolničkih odjela ili došlo iz ustanova za starije i nemoćne.
- Bolesnici koji su primljeni iz ustanova za starije i nemoćne imali su povišene razine jetrenih enzima (ALT-a i GGT-a) u odnosu na druge skupine bolesnika.
- Kod ispitanika je bio prisutan značajan komorbiditet – nešto više od četvrtine bolesnika imalo je šećernu bolest, zatim slijede ostale kronične i maligne bolesti.
- Nešto manje od trećine ispitanika nedavno je bilo hospitalizirano, dok su od ostalih komplicirajućih čimbenika za razvoj sepse ispitanici imali TUK, drugo strano tijelo, dekubitus.
- Većina ispitanika imala je vrućicu, a od ostalih kliničkih znakova najučestaliji su bili respiratorni, zatim urinarni i najrjeđe gastrointestinalni klinički znakovi.
- Bolesnici su imali visoke sustavne upalne parametre (SE, CRP, leukocitoza, neutrofilija, PCT) te hipoalbuminemiju.
- Najčešći izolat je bila *E. coli*. Hemokultura je bila pozitivna kod 25 ispitanika, a urinokultura kod 40.
- Kombiniranom antimikrobnom terapijom liječeno je znatno više bolesnika nego monoterapijom. Najčešće je primjenjivan ciprofloksacin (monoterapija ili u kombinaciji s drugim antimikrobicima), a korišteni su i rezervni antimikrobici.
- Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 8,74 dana.
- Ishod bolesti je u velike većine bolesnika (80 %) povoljan, a 9,52 % bolesnika je preminulo.
- Skupina bolesnika sa smrtnim ishodom imala je više vrijednosti CRP-a, nesegmentiranih leukocita, ureje, kreatinina, AST-a te niže vrijednosti albumina.

## 7. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Utvrditi kliničko-epidemiološke osobitosti sindroma sepse, ispitati postoji li povezanost težine kliničke slike (iskazane kliničkim i laboratorijskim pokazateljima) i ishodišta, odnosno mjesta akviriranja sepse te ispitati koji bi upalni laboratorijski pokazatelji mogli biti predznakom rane detekcije sepse što bi omogućilo pravovremeno prepoznavanje i promptno liječenje.

**NACRT STUDIJE:** Retrospektivna epidemiološka studija.

**ISPITANICI I METODE:** S obzirom na uključni kriterij (klinički i laboratorijski dokazana sepsa, bez obzira na mjesto ishodišta i akviriranja), istraživanje je obuhvatilo sve hospitalizirane bolesnike sa sindromom sepse u Klinici za infektologiju KBC-a Osijek u razdoblju od lipnja do prosinca 2016. godine. Klinički, demografski, mikrobiološki, biokemijski i hematološki podaci o ispitanicima prikupljeni su iz Povijesti bolesti.

**REZULTATI:** Sindrom sepse utvrđen je kod 168 bolesnika, podjednako muškaraca i žena. Velik broj bolesnika imao je značajan komorbiditet uz prisutne brojne čimbenike koji kompliciraju sepsu. Većina bolesnika imala je vrućicu, manji dio ostale simptome sepse – respiratorne, urinarne i gastrointestinalne. Hemokultura je bila pozitivna kod 25 ispitanika, a urinokultura kod 40. Najčešći izolat bila je *E. coli*. Prosječno trajanje hospitalizacije je bilo 8,74 dana. Ishod bolesti je većinom bio povoljan, a 9,52 % bolesnika je preminulo. Skupina bolesnika sa smrtnim ishodom je imala više vrijednosti CRP-a, nesegmentiranih leukocita, ureje, kreatinina, AST-a te hipoalbuminemiju.

**ZAKLJUČAK:** Istraživanje je pokazalo da sindrom sepse značajno participira u ukupnom broju hospitaliziranih infektoloških bolesnika. S obzirom na hitnost, moguće komplikacije i visoku smrtnost sindroma sepse bitno je njezino rano prepoznavanje i pravovremeno liječenje.

**KLJUČNE RIJEČI:** sepsa; teška sepsa; septički šok; upalni pokazatelji; hemokultura; urinokultura.

## 8. SUMMARY

### CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH SEPSIS SYNDROME

**OBJECTIVES:** The aim of this study is to determine the clinical-epidemiological characteristics of sepsis syndrome, and to examine whether there is a correlation between clinical entity (expressed by clinical and laboratory indicators) and the origin of sepsis. The aim is also to examine which inflammatory laboratory indicators could be a prognostic sign for early detection of sepsis in order to enable timely recognition and prompt treatment.

**STUDY DESIGN:** Retrospective epidemiological study.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** Taking into account the criterion of inclusion (clinically and laboratory-proven sepsis, regardless of the source of sepsis), the study included all hospitalized patients with sepsis syndrome at the Clinical Hospital Center Osijek, at the Clinic for infectiology in the period from June to December 2016. The history of illness was used to collect clinical, demographic, microbiological, biochemical and hematological data about patients.

**RESULTS:** Sepsis syndrome was diagnosed in 168 patients, men and women equally. Major number of patients had significant comorbidity with the presence of many factors which complicate sepsis. Most patients had fever (64,29 %), fewer had other symptoms of sepsis, like respiratory, urinary and gastrointestinal. 25 patients had positive blood culture, and 40 patients had positive urine culture. The most common isolate was *E. coli*. Average duration of hospitalization was 7,68 days. The outcome of the disease was mostly positive, and only 9,52 % of patients died. The group with a fatal outcome had higher values of CRP, non-segmented leukocytes, urea, creatinine, AST and had hypoalbuminemia.

**CONCLUSION:** The research has shown that sepsis syndrome participates significantly in the total number of hospitalized patients with infectious diseases. Early recognition and timely treatment of sepsis is important, when we take into account the urgency of treatment, numerous possible complications and the high mortality of sepsis syndrome.

**KEY WORDS:** sepsis; severe sepsis; septic shock; inflammatory indicators; blood culture; urine culture.

## 9. LITERATURA

1. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, severe sepsis, and septic shock. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, ur. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:914-34.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, i sur. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810
3. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. *Infektologija*. 1. izd. Zagreb: Profil international; 2006. str. 196-216.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–10.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, i sur. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-8.
6. Lange D, Zappavigna C, Hamidizadeh R, Goldenberg SL, Paterson RF, Chew BH. Bacterial Sepsis After Prostate Biopsy-A New Perspective. *Urology*. 2009; 74(6):1200-5.
7. Kobayashi M, Tsuda Y, Yoshida T, Takeuchi D, Utsunomiya T, Takahashi H, i sur. Bacterial sepsis and chemokines. *Curr Drug Targets*. 2006;7(1):119-34.
8. William BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part I: basic concepts and causes. *Hematology*. 2007;12(1):1-13.
9. Hahn EO, Houser HB, Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of cortisone on acute streptococcal infections and post-streptococcal complications. *J Clin Invest*. 1951;30:274–281.
10. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, i sur. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med*. 2005;33:341–348.
11. Gohil SK, Cao C, Phelan M, Tjoa T, Rhee C, Platt R, i sur. Impact of Policies on the Rise in Sepsis Incidence, 2000-2010. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):695-703.

12. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012;40(3):754-61.
13. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1):4–11.
14. Pechholdová M. Sepsis-related mortality in the Czech Republic: multiple causes of death analysis. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2017;66(2):73-79.
15. Fedeli U, Piccinni P, Schievano E, Saugo M, Pellizzer G. Growing burden of sepsis-related mortality in northeastern Italy: a multiple causes of death analysis. *BMC Infect Dis*. 2016 ;16:330.
16. Melzer M, Welch C. Does the presence of a urinary catheter predict severe sepsis in a bacteraemic cohort? *J Hosp Infect*. 2017;95(4):376-382.
17. Colli J, Tojuola B, Patterson AL, Ledbetter C, Wake RW. National trends in hospitalization from indwelling urinary catheter complications, 2001-2010. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(2):303-8.
18. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):581–588.
19. Galpin JE, Chow AW, Bayer AS, Guze LB. Sepsis associated with decubitus ulcers. *Am J Med*. 1976;61(3):346-50.
20. Arenas EE, Cueto BF, Duch AA, Pomarede MA, Panicot EJ, Pont MM. Bacteremia secondary to decubitus ulcer. *Med Clin (Barc)*. 1989;18;93(16):604-6.
21. Braga IA, Brito CS, Filho AD, Filho PP, Ribas RM. Pressure ulcer as a reservoir of multiresistant Gram-negative bacilli: risk factors for colonization and development of bacteremia. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(2):171-175.
22. Gurcay E, Bal A, Gurcay AG, Cakci A. Evaluation of blood and serum markers in spinal cord injured patients with pressure sores. *Saudi Med J*. 2009;30(3):413-7.
23. Jaul E, Menczel J. A comparative, descriptive study of systemic factors and survival in elderly patients with sacral pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage*. 2015;61(3):20-6.
24. Tsaras K, Chatzi M, Kleisiaris CF, Fradelos EC, Kourkouta L, Papathanasiou IV. Pressure Ulcers: Developing Clinical Indicators in Evidence-based Practice. A Prospective Study. *Med Arch*. 2016;70(5):379–383.

25. Sauer M, Doß S, Ehler J, Mencke T, Wagner NM. Procalcitonin Impairs Liver Cell Viability and Function In Vitro: A Potential New Mechanism of Liver Dysfunction and Failure during Sepsis? *Biomed Res Int*. 2017;2017:6130725.
26. Wang L, Yang X, Zhang S, Zhu M. Value of serum CRISPLD2 levels for the diagnosis and prognosis evaluation of sepsis patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017;29(8):694-699.
27. Zhao R, Dong S. Clinical value of serum endocan and procalcitonin in early diagnosis and prognosis evaluation of sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017;29(4):321-326.
28. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradišer M, Šefer S, Vučičević Ž. Survival Analysis of 314 Episodes of Sepsis in Medical Intensive Care Unit in University Hospital: Impact of Intensive Care Unit Performance and Antimicrobial Therapy. *Croat Med J*. 2006;47(3):385–397.
29. Schuetz P, Jones AE, Aird WC, Shapiro NI. Endothelial Cell Activation in Emergency Department Patients with Sepsis and Non-sepsis related Hypotension. *Shock*. 2011;36(2):104–108.
30. Marchick MR, Kline JA, Jones AE. The significance of non-sustained hypotension in emergency department patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 2009;35(7):1261-1264.
31. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A i sur. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*. 2016;315(8):762–774.
32. Seo MH, Choa M, You JS, Lee HS, Hong JH, Park JS i sur. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department. *Yonsei Med J*. 2016;57(6):1361–1369.
33. Kim MH,1 Ahn JY, Song JE, Choi H, Won Ann H, Kyoung Kim J i sur. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132109.
34. Wang D, Yin Y, Yao Y. Advances in sepsis-associated liver dysfunction. *Burns Trauma*. 2014;2(3):97–105.
35. Nessler N, Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: The liver in sepsis *Crit Care*. 2012;16(5):235.

36. Nusslag C, Weigand MA, Zeier M, Morath C, Brenner T. Issues of Acute Kidney Injury Staging and Management in Sepsis and Critical Illness: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1387.
37. Vanmassenhove J, Lameire N, Dhondt A, Vanholder R, Van Biesen W. Prognostic robustness of serum creatinine based AKI definitions in patients with sepsis: a prospective cohort study. *BMC Nephrology.* 2015;16:112
38. Buoro S, Mecca T, Azzara G, Esposito SA, Seghezzi M, Vavassori M, Crippa A, Marchesi G, Castellucci E, Ottomano C, Lippi G. Extended leukocyte differential count and C-reactive protein in septic patients with liver impairment: diagnostic approach to evaluate sepsis in intensive care unit. *Ann Transl Med.* 2015;3(17):244.
39. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, Kim JH, Jeon YD, Kim SB, Jeong SJ, Ku NS, Han SH, Song YG, Choi JY, Kim YS, Kim JM. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132109.
40. Fleischmann C, Rueddel DOT, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113(10):159–166.
41. Taylor RA, Pare JR, Venkatesh AK, Mowafi H, Melnick ER, Fleischman W, Hall MK. Prediction of In-hospital Mortality in Emergency Department Patients With Sepsis: A Local Big Data-Driven, Machine Learning Approach. *Acad Emerg Med.* 2016;23(3):269-78.
42. Jones SL, Ashton CM, Kiehne LB, Nicolas JC, Rose AL, Shirkey BA, Masud F, Wray NP. Outcomes and Resource Use of Sepsis-associated Stays by Presence on Admission, Severity, and Hospital Type. *Med Care.* 2016; 54(3):303–310.
43. Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Cléries M, Bosch A, Lorenzo C, Rodríguez A, Nuvials X, Martín-Loeches I, Artigas A, SOCMIC. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care.* 2017;7:19.
44. Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(1):62-9.
45. Igawa Y, Wyndaele JJ, Nishizawa O. Catheterization: Possible complications and their prevention and treatment. *International Journal of Urology* 2008;15(6):481–5

46. Dreger NM, Degener S, Ahmas-Nejad P, Wobker G, Roth S. Urosepsis—Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(49):837–848.
47. Wagenlehner FM, Pilatz A, Weidner W, Naber KG. Urosepsis: Overview of the Diagnostic and Treatment Challenges. *Microbiol Spectr.* 2015;3(5).
48. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, Van den Berghe G. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med.* 2016;42(1):16-27.
49. Bernal, W, The liver in systemic disease: Sepsis and critical illness. *Clinical Liver Disease* 2016;7(4):88–91.
50. Harbrecht BG, Zenati MS, Doyle HR, McMichael J, Townsend RN, Clancy KD, Peitzman AB. Hepatic dysfunction increases length of stay and risk of death after injury. *J Trauma.* 2002;53(3):517-23.
51. Kobashi H, Toshimori J, Yamamoto K. Sepsis-associated liver injury: Incidence, classification and the clinical significance. *Hepatol Res.* 2013;43(3):255-66.
52. Page DB, Donnelly JP, Wang HE. Community-, Healthcare- and Hospital-Acquired Severe Sepsis Hospitalizations in the University HealthSystem Consortium. *Crit Care Med.* 2015;43(9):1945–1951.



## 10. ŽIVOTOPIS

Mladen Oršolić

Datum i mjesto rođenja:

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

13. veljače 1992., Brčko (Bosna i Hercegovina)

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Kućna adresa: Savska 3, 76272 Tolisa, Bosna i Hercegovina

Tel: +38531512800

Tel: +385976999533

E-mail: msorsolic@gmail.com

### OBRAZOVANJE

1999. – 2007.: Osnovna škola fra Ilije Starčevića u Tolisi;

2007. – 2011.: Srednja škola fra Martina Nedića u Orašju, Opća gimnazija;

2011. – 2017.: Medicinski fakultet Osijek, studij medicine.

### OSTALE AKTIVNOSTI

2014. – 2015.: demonstrator na Katedri za mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku;

2014. – 2017.: demonstrator na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku.